(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월25일
(11) 등록번호 10-2687530
(24) 등록일자 2024년07월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/55 (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)
C07K 16/24 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/55 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7032587
(22) 출원일자(국제) 2016년05월04일
심사청구일자 2021년05월03일
(85) 번역문제출일자 2017년11월10일
(65) 공개번호 10-2018-0133198
(43) 공개일자 2018년12월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/030843
(87) 국제공개번호 WO 2016/164937
국제공개일자 2016년10월13일
(56) 선행기술조사문헌
JP2011519882 A*
US20060269515 A1*
WO2014153063 A1*
WO2014153111 A2*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
암젠 인크
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원 암젠 센터 드라이브
(72) 발명자
버츠, 에릭 앨런
미국 98125 워싱턴주 시애틀 엔이 원헌드레드피프쓰 플레이스 1222
톰슨, 크리스티 앤
캐나다 브이3에이취 2제이8 브리티쉬 컬럼비아 포트 무디 헨리 스트리트 2709
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

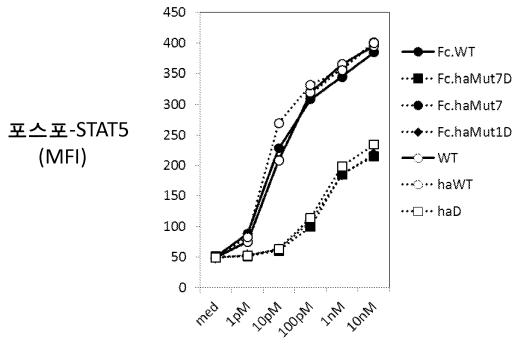
전체 청구항 수 : 총 18 항 심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 **T-조절 세포의 증식을 위한 인터류킨-2 뮤테인**

(57) 요 약

T 조절 세포를 우선적으로 증식시키고, 활성화시키고, 그리고 대규모 생산이 가능한 IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합 분자, 항-IL-2 항체, 및 IL-2 사이토카인에 결합된 항 IL-2 항체를 포함하는 복합체가 본 명세서에 제공된다. 효과기 기능이 결여되거나 또는 상당히 감소된, 그리고 N297에서 글리코실화가 결여됨에도 불구하고 높은 안정성을 가지는, 변이체 인간 IgG1 Fc 분자가 또한 본 명세서에 제공된다. 포유동물 세포에서 발현될 때 글리코실화되는 링커 펩티드가 또한 본 명세서에 제공된다. 본 발명의 조성물을 제조하고 사용하는 방법들이 또한 본 명세서에 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/6813 (2017.08)
C07K 16/246 (2013.01)
C07K 2317/21 (2013.01)
C07K 2317/41 (2013.01)
C07K 2317/524 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2317/94 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)

(72) 발명자

가빈, 마르크 알라인

미국 98101 워싱턴주 시애틀 나인쓰 애비뉴 1201 룸 287 보나로야 리써치 인스티튜트 엣 버지니아 메이슨

폴츠, 랜 네빈

캐나다 브이5에이 4비9 브리티쉬 컬럼비아 버나비 나이츠우드 플레이스 2108

시아, 둥

미국 98052 워싱턴주 레드몬드 엔이 나인티세븐쓰 웨이 17401

알콘, 디나 엔.

미국 98023 워싱턴주 페더럴 웨이 에스더블유 캠퍼스 드라이브 1300 유닛 5-1

림, 아이 칭

미국 94070 캘리포니아주 산 카를로스 포토 마리노 드라이브 1009

켓쳄, 랜달 로버트

미국 98296 워싱턴주 스노호미시 원헌드레드피프티 세컨드 스트리트 에스이 6332

만출렌코, 케시

캐나다 브이3씨 6피9 브리티시 컬럼비아 포트 코퀴틀램 아르규 스트리트 29-2381

세키로브, 로라

캐나다 브이6에이취 4쥐8 브리티시 컬럼비아 밴쿠버 웨스트 일레븐쓰 애비뉴 804-1316

베리, 켈리 앤

캐나다 브이3씨 5와이5 브리티시 컬럼비아 포트 코퀴틀램 세틀러스 코트 1159

드 이무스, 시르 클로비스 추아

미국 98028 워싱턴주 켄모어 엔이 투헌드레드쓰 스트리트 7817

아그라왈, 니라즈 자그디쉬

미국 91320 캘리포니아주 싸우전드 오크스 카미노 올모 1610 아파트먼트 케이

카난, 구나세카란

미국 94015 캘리포니아주 데일리 시티 크레스트뷰 서클 151

리, 리

미국 94066 캘리포니아주 산 브루노 쉘터 크리크 레인 4248

명 세 서

청구범위

청구항 1

서열번호:1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간 인터류킨-2 (IL-2) 뮤테인이며,

L12G, L12S, Q13G, E15G, E15S, H16A, H16G, H16K, H16M, H16N, H16R, H16S, H16T, H16V, L19A, L19G, L19S, L19T, L19V, D20F, D20G, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84S, D84T, S87R, N88E, N88F, N88G, N88S, N88W, V91S, I92K, 및 I92R로부터 선택된 적어도 하나의 돌연변이를 갖고,

다른 T 세포 또는 NK 세포와 비교하여 T 조절 세포를 우선적으로 자극하는,

인간 인터류킨-2 (IL-2) 뮤테인.

청구항 2

Fc 및

청구항 1의 인간 IL-2 뮤테인

을 포함하는 Fc-융합 단백질.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 Fc가 인간 IgG1 Fc인 Fc-융합 단백질.

청구항 4

청구항 3에 있어서,

상기 인간 IgG1 Fc가 상기 Fc의 효과기 기능을 변경시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하고,

상기 인간 IgG1이 N297에서의 치환을 포함하는 것인

Fc-융합 단백질.

청구항 5

청구항 3에 있어서, 상기 인간 IgG1 Fc의 C-말단 리신의 치환 또는 결실을 포함하는 Fc-융합 단백질.

청구항 6

청구항 2에 있어서,

상기 단백질의 인간 IL-2 뮤테인 부분 및 Fc를 링커가 연결시키고,

상기 링커가 GGGGS (서열번호:5), GGNGT (서열번호:6) 또는 YGNGT (서열번호:7)인

Fc-융합 단백질.

청구항 7

청구항 2에 있어서,

상기 IL-2 뮤테인은 포유동물 세포에서 발현될 때 상기 Fc-융합 단백질의 글리코실화를 변경시키는 아미노산 첨가, 치환 또는 결실을 추가로 포함하고,

상기 IL-2 뮤테인이 T3 치환 또는 S5 돌연변이를 포함하는 것인

Fc-융합 단백질.

청구항 8

청구항 2에 있어서, Fc 이량체를 포함하는 Fc-융합 단백질.

청구항 9

청구항 1의 인간 IL-2 뮤테인 또는 청구항 2의 Fc-융합 단백질을 암호화하는 단리된 핵산.

청구항 10

프로모터에 작동가능하게 연결된 청구항 9의 단리된 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 11

청구항 9의 단리된 핵산을 포함하는 숙주 세포.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 단리된 핵산이 프로모터에 작동가능하게 연결된 것인 숙주 세포.

청구항 13

인간 IL-2 뮤테인 또는 Fc-융합 단백질을 제조하는 방법이며,

청구항 12의 숙주 세포를 상기 프로모터가 발현되는 조건하에 배양하는 단계, 및

상기 배양물로부터 인간 IL-2 뮤테인을 수거하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 14

청구항 1의 인간 IL-2 뮤테인 또는 청구항 2 내지 8 중 어느 한 항의 Fc-융합 단백질

을 포함하고,

T 세포 집단 또는 대상체의 말초혈액 내에서 비-조절 T 세포에 대한 조절 T 세포(Treg)의 비율을 증가시키는데 사용하기 위한 약학 조성물이며,

상기 T 세포 집단이, 유효량의 청구항 1의 인간 IL-2 뮤테인 또는 청구항 2 내지 8 중 어느 한 항의 Fc-융합 단백질과 접촉되는 것인 약학 조성물.

청구항 15

청구항 1의 인간 IL-2 뮤테인 또는 청구항 2 내지 8 중 어느 한 항의 Fc-융합 단백질

을 포함하고,

대상체의 말초혈액 내에서 자연 살해 (NK) 세포에 대한 조절 T 세포(Treg)의 비율을 증가시키는데 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 16

청구항 1의 인간 IL-2 뮤테인 또는 청구항 2 내지 8 중 어느 한 항의 Fc-융합 단백질

을 포함하고,

염증성 질환 또는 자가면역 질환을 가진 대상체를 치료하는 생체내 방법에서 사용하기 위한 약학 조성물이며,

상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 청구항 1의 인간 IL-2 뮤테인 또는 청구항 2 내지 8 중 어느 한 항의 Fc-융합 단백질을 투여하는 단계를 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 염증성 질환 또는 자가면역 질환이 낭창, 이식편 대 숙주 질환, C 형 간염-유도된 맥

관염, I 형 당뇨병, II 형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 탈모증, 죽상동맥경화증, 건선, 장기 이식 거부, 쇼그렌 증후군, 베체트 증후군, 자연유산, 아토피성 질환, 천식, 또는 염증성 장 질환인 약학 조성물.

청구항 18

청구항 2 내지 8 중 어느 한 항에 있어서,

상기 Fc 영역이 N297G 돌연변이를 포함하고,

상기 Fc 영역이 서열번호:3에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 포함하는 인간 IgG1이고,

서열번호:3에서 V259, A287, R292, V302, L306, V323, 또는 I332로부터 선택된 하나 이상의 아미노산이 시스테인으로 치환된 것인

Fc-융합 단백질.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원들에 대한 교차-참조**

[0002] 본 출원은 2015년 4월 10일자로 제출된 U.S. 가특허 출원 번호 62/146,136의 우선권 혜택을 청구하며, 이의 전문은 참고자료에 편입된다.

배 경 기 술

[0003] IL-2는 다음 3 가지 막투과성(transmembrane) 수용체 소단위에 결합한다: IL-2Rβ 및 IL-2Rɣ, 이들은 IL-2 결합 시 세포내 신호전달(signaling)을 활성화시키며; 그리고 CD25 (IL-2Rα), 이것은 IL-2와 IL-2Rβɣ 사이의 상호작용을 안정화시키는 기능을 한다. IL-2Rβɣ에 의해 전달되는 신호는 PI3-키나아제, Ras-MAP-키나아제, 및 STAT5 경로의 신호들을 포함한다.

[0004] T 세포는 조직 안에 전형적으로 존재하는 낮은 농도의 IL-2에 반응하기 위하여 CD25의 발현을 필요로 한다. CD25를 발현시키는 T 세포는 자가면역 염증 억제에 필수적인 FOXP3+ 조절 T 세포 (Treg 세포)와 CD25를 발현시키기 위하여 활성화된 FOXP3-T 세포를 모두 포함한다. FOXP3-CD25+ T 효과기 세포 (Teff)는 CD4+ 또는 CD8+ 세포일 수 있으며, 이들은 모두 염증, 자가면역, 장기이식편 거부반응, 또는 이식편 대 숙주 질환(graft-versus-host disease)에 기여할 수 있다. IL-2-자극된 STAT5 신호전달은 T-reg 세포의 정상적인 성장 및 생존, 그리고 FOXP3의 높은 발현에 중요하다.

[0005] 공유출원건 WO 2010/085495에서 우리는 Treg 세포를 우선적으로 증식 또는 자극시키기 위하여 IL-2 뮤테인(muteins)의 사용을 설명한다. 대상체에게 투여될 때, Treg 세포에 대한 효과는 염증성 질환 및 자가면역 질환을 치료하는데 유용하다. 본 명세서에서 설명하는 IL-2 뮤테인이 *생체 내*에서 Teff 세포보다 Treg 세포를 증식시키는데 유용하지만, 인간 치료 용으로 최적의 속성을 갖는 IL-2 뮤테인을 생성하는 것이 바람직하였다.

발명의 내용

[0006] **요약**

[0007] 본원에는 고수율로 제조가능하며, 약학 활성을 갖는 IL-2 뮤테인, 항-IL-2 항체 및 항-IL-2 항체/IL-2 복합체가 기재되어 있다. 인간 치료제로 사용하기 위해 그러한 분자를 생산하려는 노력에서 예기치못한 그리고 예측불가능했던 많은 것들이 관찰되었다. 본원에 기재된 조성물 및 방법은 이러한 노력으로부터 비롯된 것이다.

[0008] 본원에 기술된 IL-2 뮤테인은 IL-2 뮤테인 및/또는 내인성 IL-2에 대한 면역 반응을 만들 가능성이 상대적으로 낮고, 그리고 Treg 우선적인 증식(expansion) 및 활성화를 제공한다. 더욱이, 특정 구현예들에 있어서 상기 IL-2 뮤테인은 대상체에게 투여될 때, 혈청 반감기를 증가시키는 분자, 가령, 항체 Fc에 융합될 수 있다. IL-2 뮤테인은 짧은 혈청 반감기 (피하 주사의 경우 3 내지 5 시간)를 갖는다. 본원에서 설명된 예시적인 IL-2 뮤테인 Fc 융합체(fusions)는 인간의 경우 적어도 1 일, 적어도 3 일, 적어도 5 일, 적어도 10 일, 적어도 15 일, 적어도 20 일, 또는 적어도 25 일의 반감기를 갖는다. IL-2 뮤테인의 약물동력학(pharmacokinetics)에 대한 이러한

효과는 IL-2 뮤테인 치료제의 투여량(dosing)를 감소시키거나 또는 투여 빈도를 줄일 수 있게 한다.

[0009] 더욱이, 의약용 거대 분자를 만들 때, 분자의 안정성을 최대화하고, 응집을 최소화하면서, 거대 분자를 대량 생산할 수 있는 능력이 고려되어야 한다. 상기 IL-2 뮤테인 Fc-융합 분자는 이러한 속성을 입증한다.

[0010] 추가적으로, 특정 구현예들에 있어서 상기 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질은 IgG1 Fc 영역을 함유한다. IgG1의 효과기 기능 (가령, ADCC 활성)을 제거하는 것이 바람직할 경우, 위치 297의 아스파라긴을 글리신으로 돌연변이(N297G; EU 넘버링 체계)시키면 정제 효율은 상당히 개선되며, 탈글리코실화(aglycosylation) IgG1 Fc로 귀결되는 다른 돌연변이보다 생물물리학적 성질들이 상당히 개선되었다는 것을 알았다. 바람직한 구현예들에서, 이황화결합이 형성되도록 시스테인을 Fc 안으로 넣는 가공을 하였고, 이로써 탈글리코실화된 Fc-함유 분자의 안정성은 증가되었다. 탈글리코실화된 Fc는 상기 IL-2 뮤테인 Fc-융합체보다 유용성이 더 있다. 따라서, N297G 치환과 임의선택적으로 하나 이상의 추가 잔기들이 시스테인으로 치환된 것을 포함하는 Fc-함유 분자, Fc-융합체 및 항체가 본 명세서에서 제공된다.

[0011] 한 측면에서, 본 발명은 서열번호:1에 제시된 아미노산 서열에 대하여 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간 인터류킨-2 (IL-2) 뮤테인을 제공하며, 여기서 상기 IL-2 뮤테인은 L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15A, E15G, E15S, H16A, H16D, H16G, H16K, H16M, H16N, H16R, H16S, H16T, H16V, H16Y, L19A, L19D, L19E, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20E, D20F, D20G, D20T, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, R81T, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, S87R, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, V91D, V91E, V91G, V91S, I92K, I92R, 및 E95G로부터 선택된 적어도 하나의 돌연변이를 갖고, 그리고 시험관내 검정 및 인간화(humanized) 마우스(CD34+ 조혈 줄기 세포로 재구성된 NSG 마우스)에서 T 세포 또는 NK 세포와 비교하여 T 조절 세포를 우선적으로 자극한다. 한 구현예에서, 상기 뮤테인은 서열번호:1에 제시된 아미노산 서열에 대하여 적어도 95% 동일하다. 또 다른 구현예에서, 상기 뮤테인은 서열번호:1에 제시된 아미노산 서열에 대하여 적어도 97% 동일하다. 또 다른 구현예에서, 상기 뮤테인의 아미노산 서열은 서열번호:1에 제시된 아미노산 서열과 비교하여 오직 C125A에서, 그리고 L12G, L12K, L12Q, L12S, Q13G, E15A, E15G, E15S, H16A, H16D, H16G, H16K, H16M, H16N, H16R, H16S, H16T, H16V, H16Y, L19A, L19D, L19E, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, D20A, D20E, D20F, D20G, D20T, D20W, M23R, R81A, R81G, R81S, R81T, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, S87R, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, V91D, V91E, V91G, V91S, I92K, I92R, 및 E95G로부터 선택된 하나의 위치에서 상이하다. 또 다른 구현예에서, 상기 뮤테인의 아미노산 서열은 서열번호:1에 제시된 아미노산 서열과 비교하여 오직 C125A와, 그리고 D20E, D20G, D20W, D84A, D84S, H16D, H16G, H16K, H16R, H16T, H16V, I92K, I92R, L12K, L19D, L19N, L19T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, 및 V91S로부터 선택된 하나의 위치에서 상이하다.

[0012] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기에서 설명된 바와 같이, Fc 및 인간 IL-2 뮤테인을 포함하는 Fc-융합 단백질을 제공한다. 한 구현예에서, 상기 Fc는 인간 IgG1 Fc이다. 또 다른 구현예에서, 상기 인간 IgG1 Fc는 상기 Fc의 효과기 기능을 변경시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 인간 IgG1은 N297에서 상기 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, N297에서 상기 치환은 N297G이다. 또 다른 구현예에서, 상기 Fc-융합 단백질은 상기 인간 IgG Fc의 C-말단 리신의 치환 또는 결실을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 인간 IgG Fc의 C-말단 리신은 결실된다. 또 다른 구현예에서, 링커는 상기 단백질의 Fc와 인간 IL-2 뮤테인 부분을 연결한다. 또 다른 구현예에서, 상기 링커는 GGGGS (서열번호:5), GGNGT, 또는 (서열번호:6), 및 YGNGT (서열번호:7)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 링커는 GGGGS (서열번호:5)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-2 뮤테인은 포유동물 세포에서 발현될 때, 상기 Fc-융합 단백질의 글리코실화를 변경시키는 아미노산 첨가, 치환, 또는 결실을 더 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-2 뮤테인은 T3 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-2 뮤테인은 T3N 또는 T3A 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-2 뮤테인은 T3N 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-2 뮤테인은 S5 돌연변이를 더 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-2 뮤테인은 S5T 돌연변이를 더 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 Fc-융합 단백질은 Fc 이량체(dimer)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 Fc-융합 단백질은 2개의 IL-2 뮤테인을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 Fc-융합 단백질은 단일 IL-2 뮤테인을 포함한다.

[0013] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기에서 설명된 바와 같은 인간 IL-2 뮤테인을 암호화하는 단리된(isolated) 핵산을 제공한다.

[0014] 또 다른 측면에서, 본 발명은 항체의 Fc 부분과 상기에서 설명된 바와 같은 인간 IL-2 뮤테인을 암호화하는 단리된 핵산을 제공한다. 한 구현예에서, 상기 항체의 Fc 부분과 상기 인간 IL-2 뮤테인은 단일 개방형 판독 프레

임(open-reading frame) 안에 암호화된다. 또 다른 구현예에서, 상기 Fc는 인간 IgG1 Fc이다. 또 다른 구현예에서, 상기 인간 IgG1 Fc는 상기 Fc의 효과기 기능을 변경시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 인간 IgG1은 N297에서 상기 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, N297에서 상기 치환은 N297G이다. 또 다른 구현예에서, 상기 핵산은 상기 인간 IgG Fc의 C-말단 리신의 치환 또는 결실을 암호화한다. 또 다른 구현예에서, 상기 인간 IgG Fc의 C-말단 리신은 결실된다. 또 다른 구현예에서, 상기 핵산은 상기 항체의 Fc 부분과 인간 IL-2 뮤테인을 연결시키는 링커를 더 암호화한다. 또 다른 구현예에서, 상기 링커는 GGGGS (서열번호:5), GGNGT, 또는 (서열번호:6), 및 YGNGT (서열번호:7)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 링커는 GGGGS (서열번호:5)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-2 뮤테인은 포유동물 세포에서 발현될 때, 상기 IL-2 뮤테인의 글리코실화를 변경시키는 아미노산 첨가, 치환, 또는 결실을 더 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-2 뮤테인은 T3 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-2 뮤테인은 T3N 또는 T3A 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-2 뮤테인은 T3N 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-2 뮤테인은 S5 돌연변이를 더 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 IL-2 뮤테인은 S5T 돌연변이를 더 포함한다.

[0015] 또 다른 측면에서, 본 발명은 프로모터에 작동가능하게 연결된(operably linked) 상기에서 설명된 단리된 핵산을 포함하는 발현 벡터를 제공한다.

[0016] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기에서 설명된 단리된 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 한 구현예에서, 상기 단리된 핵산은 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 또 다른 구현예에서, 상기 숙주 세포는 원핵(prokaryotic) 세포이다. 또 다른 구현예에서, 상기 숙주 세포는 이.콜라이(*E. coli*)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 숙주 세포는 진핵(eukaryotic) 세포이다. 또 다른 구현예에서, 상기 숙주 세포는 포유동물 세포이다. 또 다른 구현예에서, 상기 숙주 세포는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포주이다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 IL-2 뮤테인을 제조하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 프로모터가 발현되는 조건하에 상기에서 설명된 숙주 세포를 배양하고, 그리고 상기 배양물로부터 상기 인간 IL-2 뮤테인을 수거하는 것을 포함한다.

[0018] 또 다른 측면에서, 본 발명은 Fc-융합 단백질을 제조하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 프로모터가 발현되는 조건하에 상기에서 설명된 숙주 세포를 배양하고, 그리고 상기 배양물로부터 상기 Fc-융합 단백질을 수거하는 것을 포함한다.

[0019] 또 다른 측면에서, 본 발명은 T 세포 집단에서 비-조절 T 세포에 대한 조절 T 세포(Tregs)의 비율을 증가시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 T 세포 집단에 상기에서 설명된 바와 같은 인간 IL-2 뮤테인의 유효량을 접촉시키는 것을 포함한다. 한 구현예에서, CD3+FoxP3-에 대한 CD3+FoxP3+ 세포 비율은 증가된다. 또 다른 구현예에서, 한 구현예에서, CD3+FoxP3-에 대한 CD3+FoxP3+ 세포 비율은 최소 50% 증가된다.

[0020] 또 다른 측면에서, 본 발명은 T 세포 집단에서 비-조절 T 세포에 대한 조절 T 세포(Tregs)의 비율을 증가시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 T 세포 집단에 상기에서 설명된 바와 같은 Fc-융합 단백질의 유효량을 접촉시키는 것을 포함한다. 한 구현예에서, CD3+FoxP3-에 대한 CD3+FoxP3+ 세포 비율은 증가된다. 또 다른 구현예에서, 한 구현예에서, CD3+FoxP3-에 대한 CD3+FoxP3+ 세포 비율은 최소 50% 증가된다.

[0021] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체의 말초혈액에서 비-조절 T 세포에 대한 조절 T 세포(Tregs)의 비율을 증가시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 T 세포 집단에 상기에서 설명된 바와 같은 인간 IL-2 뮤테인의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 한 구현예에서, CD3+FoxP3-에 대한 CD3+FoxP3+ 세포 비율은 증가된다. 또 다른 구현예에서, 한 구현예에서, CD3+FoxP3-에 대한 CD3+FoxP3+ 세포 비율은 최소 50% 증가된다.

[0022] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체의 말초혈액에서 비-조절 T 세포에 대한 조절 T 세포(Tregs)의 비율을 증가시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 T 세포 집단에 상기에서 설명된 바와 같은 Fc-융합 단백질의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 한 구현예에서, CD3+FoxP3-에 대한 CD3+FoxP3+ 세포 비율은 증가된다. 또 다른 구현예에서, 한 구현예에서, CD3+FoxP3-에 대한 CD3+FoxP3+ 세포 비율은 최소 50% 증가된다.

[0023] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체의 말초혈액에서 자연 살해(NK) 세포에 대한 조절 T 세포(Tregs)의 비율을 증가시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 T 세포 집단에 상기에서 설명된 바와 같은 인간 IL-2 뮤테인의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 한 구현예에서, CD56 및/또는 CD16를 발현시키는 CD3-CD19-림프구에 대한 CD3+FoxP3+ 세포 비율은 증가된다. 또 다른 구현예에서, CD56 및/또는 CD16를 발현시키는 CD3-CD19-림프구에 대한 CD3+FoxP3+ 세포 비율은 최소 50% 증가된다.

[0024] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체의 말초혈액에서 자연 살해(NK) 세포에 대한 조절 T 세포(Tregs)의 비율을

증가시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 T 세포 집단에 상기에서 설명된 바와 같은 Fc-융합 단백질의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 한 구현예에서, CD56 및/또는 CD16를 발현시키는 CD3-CD19-림프구에 대한 CD3+FoxP3+ 세포 비율은 증가된다. 또 다른 구현예에서, CD56 및/또는 CD16를 발현시키는 CD3-CD19-림프구에 대한 CD3+FoxP3+ 세포 비율은 최소 50% 증가된다.

[0025] 또 다른 측면에서, 본 발명은 염증성 질환 또는 자가면역 질환을 가진 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 상기에서 설명된 바와 같은 치료적 유효량의 IL-2 뮤테인 또는 상기에서 설명된 바와 같은 치료적 유효량의 Fc-융합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 한 구현예에서, 투여에 의해 상기 질환의 적어도 하나의 증상이 감소된다. 또 다른 구현예에서, 투여 후, 대상체의 말초혈액 안에 비-조절 T 세포에 대한 조절 T 세포(Tregs)의 비율은 증가된다. 또 다른 구현예에서, 투여 후 대상체의 말초혈액 안에 비-조절 T 세포에 대한 조절 T 세포(Tregs)의 비율은 본질적으로 동일하게 유지된다. 또 다른 구현예에서, 상기 염증성 질환 또는 자가면역 질환은 낭창, 이식편 대 숙주 질환, C 형 간염-유도된 맥관염, I 형 당뇨병, II 형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 탈모증, 죽상동맥경화증, 건선, 장기 이식 거부, 쇼그렌 증후군(Sjogren's Syndrome), 베체트 증후군 (Behget 's Syndrome), 자연유산, 아토피성 질환, 천식 또는 염증성 장 질환이다.

[0026] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 IgG1 항체의 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 상기 Fc 영역은 N297G 돌연변이를 포함하고, 인간 IgG1의 상기 Fc 영역은 서열번호:3에 제시된 아미노산 서열에 대하여 적어도 90% 동일성을 포함한다. 한 구현예에서, 인간 IgG1의 상기 Fc 영역은 서열번호:3에 제시된 아미노산 서열에 대하여 적어도 95% 동일성을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 인간 IgG1의 상기 Fc 영역은 서열번호:3에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 인간 IgG1의 상기 Fc 영역은 이 폴리펩티드를 안정화시키기 위하여 하나 이상의 돌연변이를 더 포함한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호:3에서 제시된 하나 이상의 아미노산은 시스테인으로 치환된다. 또 다른 구현예에서, 서열번호:3에 제시된 아미노산 서열의 V259, A287, R292, V302, L306, V323, 또는 I332은 시스테인으로 치환된다. 또 다른 구현예에서, 상기 Fc 영역은 서열번호:3에 제시된 아미노산 서열 안에 A287C 및 L306C 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 Fc 영역은 서열번호:3에 제시된 아미노산 서열 안에 V259C 및 L306C 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 Fc 영역은 서열번호:3에 제시된 아미노산 서열 안에 R292C 및 V302C 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 Fc 영역은 서열번호:3에 제시된 아미노산 서열 안에 V323C 및 I332C 치환을 포함한다.

[0027] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기에서 설명된 바와 같은 Fc 영역을 포함하는 항체를 제공한다.

[0028] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기에서 설명된 바와 같은 Fc 영역을 포함하는 Fc-융합 단백질을 제공한다.

[0029] 또 다른 측면에서, 본 발명은 링커를 포함하는 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 상기 링커는 GGNGT (서열번호:6) 또는 YGNGT (서열번호:7)이다. 한 구현예에서, 상기 링커는 N-글리코실화를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 링커는 폴리펩티드 구조에 삽입되거나 또는 구조 내 루프(loop)를 대체한다.

[0030] 또 다른 측면에서, 본 발명은 탈글리코실화된 IgG1 Fc-함유 분자를 제조하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 다음을 포함한다:

[0031] a) 포유동물 세포 배양물에서 상기에서 설명된 바와 같은 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 발현시키고; 그리고

[0032] b) 상기 배양물로부터 탈글리코실화된 IgG1 Fc-함유 분자를 수거한다.

[0033] 또 다른 측면에서, 본 발명은 포유동물 세포에서 발현될 때 탈글리코실화된 IgG1 Fc-함유 분자를 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 Fc 영역에서 N297에 대한 코돈을 글리신 코돈으로 돌연변이시키는 단계를 포함한다.

[0034] 또 다른 측면에서, 본 발명은 Fc-융합 단백질을 제공하는데, 여기서 상기 Fc-융합 단백질의 아미노산 서열은 도 24에서 도시된 인간 IL-2 뮤테인 융합 단백질의 아미노산 서열에 적어도 90% 동일하다. 한 구현예에서, 상기 Fc-융합 단백질의 아미노산 서열은 도 24에서 도시된 인간 IL-2 뮤테인 융합 단백질의 아미노산 서열에 적어도 95% 동일하다. 또 다른 구현예에서, 상기 Fc-융합 단백질의 아미노산 서열은 도 24에서 도시된 인간 IL-2 뮤테인 융합 단백질의 아미노산 서열에 적어도 97% 동일하다. 또 다른 구현예에서, 상기 Fc-융합 단백질의 아미노산 서열은 도 24에서 도시된 인간 IL-2 뮤테인 융합 단백질의 아미노산 서열에 적어도 99% 동일하다. 또 다른 구현예에서, 상기 Fc-융합 단백질의 아미노산 서열은 도 24에서 도시된 인간 IL-2 뮤테인 융합 단백질의 아미노산 서열과 동일하다.

[0035] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기에서 설명된 바와 같이 상기 Fc-융합체를 암호화하는 핵산을 제공한다.

[0036] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기에서 설명된 바와 같이 상기 핵산을 포함하는 세포를 제공한다.

[0037] 또 다른 측면에서, 본 발명은 Fc-융합 단백질을 제조하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 Fc-융합 단백질의 발현을 허용하는 조건하에 상기에서 설명된 세포를 배양하는 것을 포함한다.

[0038] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체의 염증성 또는 자가-면역 병태를 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기에서 설명된 상기 Fc-융합 단백질의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구현예에서, 상기 염증성 또는 자가-면역 병태는 낭창, 이식편 대 숙주 질환, C 형 간염-유도된 맥관염, I 형 당뇨병, II 형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 탈모증, 죽상동맥경화증, 건선, 장기 이식 거부, 쇼그렌 증후군, 베체트 증후군, 자연유산, 아토피성 질환, 천식 또는 염증성 장 질환이다.

[0039] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기에서 설명된 상기 인간 인터류킨-2 (IL-2) 뮤테인, 상기에서 설명된 Fc-융합 단백질, 또는 상기에서 설명된 Fc-융합 단백질 치료에 대하여 대상체의 반응을 모니터링하는 방법을 제공하는데, 상기 대상체에서 변화를 탐지하는 것을 포함하며, 상기 변화는 체온의 증가, 상기 대상체의 말초혈액 안에 CRP의 증가, 상기 대상체의 말초혈액에서 혈소판의 감소, 상기 대상체의 말초혈액에서 호중구의 감소, 또는 상기 대상체의 말초혈액에서 알부민의 감소이며, 여기서 상기 변화가 탐지된 후, 상기 치료는 종료, 유예, 투여 빈도의 감소, 또는 투여량을 감소시킨다. 한 구현예에서, 상기 변화는 다음을 포함한다: 적어도 0.5℃의 체온 증가, 상기 대상체의 말초혈액에서 적어도 0.2 mg/mL의 CRP 증가, 상기 대상체의 말초혈액에서 혈소판이 적어도 0.8-배 감소, 상기 대상체의 말초혈액에서 호중구의 적어도 0.8-배 감소, 또는 상기 대상체의 말초혈액에서 알부민의 적어도 0.4-배 감소.

[0040] 또 다른 측면에서, 본 발명은 단리된 항-인간 IL-2 항체를 제공하며, 여기서 상기 항체는 참조 항체의 중쇄 가변 도메인에 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인, 그리고 참조 항체의 경쇄 가변 도메인에 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 상기 참조 항체는 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, 또는 18H9이며, 그리고 여기서 상기 참조 항체의 중쇄 가변 도메인과 경쇄 가변 도메인은 각각 도 28 및 도 26에서 도시되며; 또는 참조 항체의 중쇄 가변 도메인의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인, 그리고 참조 항체의 경쇄 가변 도메인의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 여기서 상기 중쇄 CDRs 및 상기 경쇄 CDRs은 각각 도 28 및 도 26에서 도시되며; 또는 야생형 인간 IL-2 사이토카인에 대한 결합에 있어서 참조 항체과 교차-경쟁하고, 여기서 상기 참조 항체는 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, 또는 18H9이다. 한 구현예에서, 상기 항체는 참조 항체의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 적어도 90% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열, 그리고 참조 항체의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 적어도 90% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 상기 참조 항체는 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, 또는 18H9이며, 그리고 여기서 참조 항체의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열과 참조 항체의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열은 각각 도 28 및 도 26에 도시된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 참조 항체의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 적어도 95% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열, 그리고 참조 항체의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 적어도 95% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 상기 참조 항체는 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, 또는 18H9이며, 그리고 여기서 참조 항체의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열과 참조 항체의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열은 각각 도 28 및 도 26에 도시된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 참조 항체의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 적어도 97% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열, 그리고 참조 항체의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 적어도 97% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 상기 참조 항체는 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, 또는 18H9이며, 그리고 여기서 참조 항체의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열과 참조 항체의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열은 각각 도 28 및 도 26에 도시된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 참조 항체의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 적어도 99% 동일한 중쇄 가변 도메인 아미

노산 서열, 그리고 참조 항체의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열에 적어도 99% 동일한 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 상기 참조 항체는 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, 또는 18H9이며, 그리고 여기서 참조 항체의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열과 참조 항체의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열은 각각 도 28 및 도 26에 도시된다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 참조 항체의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열과 참조 항체의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 상기 참조 항체는 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 221D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, 또는 18H9이고, 그리고 여기서 참조 항체의 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열과 참조 항체의 경쇄 가변 도메인 아미노산 서열은 각각 도 28 및 도 26에 도시된다. 또 다른 구현예에서, 상기 단리된 항체는 다음과 같다: 인간 항체; 인간화 항체; 키메라 항체; 단클론 항체; 다클론 항체; 재조합 항체; 항원-결합 항체 단편; 단일 쇄 항체; 디아바디(diabody); 트리아바디(triabody); 테트라바디(tetrabody); Fab 단편; F(ab')2 단편; 도메인 항체; IgD 항체; IgE 항체; IgM 항체; IgG1 항체; IgG2 항체; IgG3 항체; IgG4 항체; 또는 H 쇄 안에 이황화결합을 형성하는 경향을 완화시키는 적어도 하나의 돌연변이를 힌지 영역 안에 보유한 IgG4 항체. 또 다른 구현예에서, 상기 단리된 항체는 인간 IgG1 Fc를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 인간 IgG1 Fc는 상기 Fc의 효과기 기능을 변경시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 상기 인간 IgG1 Fc는 N297에서 상기 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, N297에서 상기 치환은 N297G이다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 상기 인간 IgG Fc의 C-말단 리신의 치환 또는 결실을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 인간 IgG Fc의 C-말단 리신은 결실된다. 또 다른 구현예에서, 상기 단리된 항체는 인간 IgG1 Fc를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 인간 IgG1 Fc는 상기 Fc의 효과기 기능을 변경시키는 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 상기 인간 IgG1 Fc는 N297에서 상기 치환을 포함한다. 또 다른 구현예에서, N297에서 상기 치환은 N297G이다. 또 다른 구현예에서, 상기 항체는 상기 인간 IgG Fc의 C-말단 리신의 치환 또는 결실을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 인간 IgG Fc의 C-말단 리신은 결실된다.

[0041] 또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 IL-2 사이토카인에 결합된 상기에서 설명된 단리된 항-인간 IL-2 항체를 포함하는 단리된 복합체를 제공한다.

[0042] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기에서 설명된 단리된 항-인간 IL-2 항체의 경쇄, 중쇄, 또는 경쇄와 중쇄 모두를 암호화하는 단리된 핵산을 제공한다.

[0043] 또 다른 측면에서, 본 발명은 프로모터에 작동가능하게 연결된 상기에서 설명된 단리된 핵산을 포함하는 발현 벡터를 제공한다.

[0044] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기에서 설명된 바와 같이 상기 단리된 핵산을 포함하는 세포를 제공한다. 한 구현예에서, 상기 단리된 핵산은 프로모터에 작동가능하게 연결된다. 또 다른 구현예에서, 상기 숙주 세포는 원핵(prokaryotic) 세포이다. 또 다른 구현예에서, 상기 숙주 세포는 이.콜라이(*E. coli*)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 숙주 세포는 진핵(eukaryotic) 세포이다. 또 다른 구현예에서, 상기 숙주 세포는 포유동물 세포이다. 또 다른 구현예에서, 상기 숙주 세포는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포주이다.

[0045] 또 다른 측면에서, 본 발명은 항-인간 IL-2 항체를 제조하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기 프로모터가 발현되는 조건하에 상기에서 설명된 숙주 세포를 배양하고, 그리고 상기 배양물로부터 상기 인간 IL-2 뮤테인을 수거하는 것을 포함한다.

[0046] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체의 염증성 또는 자가-면역 병태를 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 상기에서 설명된 바와 같이 항-인간 IL-2 항체 또는 단리된 항-인간 IL-2 항체를 포함하는 단리된 복합체의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 한 구현예에서, 상기 염증성 또는 자가-면역 병태는 낭창, 이식편 대 숙주 질환, C 형 간염-유도된 맥관염, I 형 당뇨병, II 형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 탈모증, 죽상동맥경화증, 건선, 장기 이식 거부, 쇼그렌 증후군, 베체트 증후군, 자연유산, 아토피성 질환, 천식 또는 염증성 장 질환이다.

도면의 간단한 설명

[0047] 도 1 단기 자극 분석에서, IgG-Fc의 C-말단에 융합에 의한 동종이량체화(homodimerization)는 감소된 효능과 CD25에 대한 높은 친화력을 갖는 IL-2 뮤테인의 활성을 변경시키지 못한다.

도 2a 및 도 2b 표시된 돌연변이를 가지고, Fc-이종이량체의 한 측면 C-말단에 융합된 IL-2 뮤테인은 T 세포에서 STAT5 인산화(phosphorylation)를 촉진시키는 이의 능력에 대하여 테스트되었다. 이들 뮤테인은 또한 CD25에 대하여 높은 친화력을 부여하는 3가지 돌연변이 (V69A, N71R, Q74P)를 함유하였다. 이들의 활성은 Fc 융합체가 없는 3가지 형태의 IL-2 (개방형 기호): WT IL-2, HaWT (CD25에 대한 높은 친화력) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P), 그리고 HaD (CD25에 대한 높은 친화력 및 감소된 신호전달 활성) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P, N88D)과 비교되었다. 게이트(gated) FOXP3+CD4+ 및 FOXP3-CD4+ T 세포에 대한 포스포-STAT5 반응을 나타낸다.

도 3 Fc-이종이량체에 융합된 IL-2 뮤테인의 적정에 반응한 T 세포 하위집단(subsets)의 증식. 융합 단백질들의 활성은 Fc 융합체가 없는 3가지 형태의 IL-2 (개방형 기호): WT IL-2, HaWT (CD25에 대한 높은 친화력) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P), 그리고 HaD (CD25에 대한 높은 친화력 및 감소된 신호전달 활성) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P, N88D)와 비교되었다.

도 4 Fc-이종이량체에 융합된 IL-2 뮤테인의 적정에 반응한 NK 세포의 증식. 융합 단백질들의 활성은 Fc 융합체가 없는 3가지 형태의 IL-2 (개방형 기호): WT IL-2, HaWT (CD25에 대한 높은 친화력) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P), 그리고 HaD (CD25에 대한 높은 친화력 및 감소된 신호전달 활성) (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P, N88D)와 비교되었다.

도 5 Fc-동종이량체 N297G에 융합된 IL-2 뮤테인의 적정에 반응한 T 세포 하위집단(subsets)의 증식. Fc.뮤테인의 활성은 WT IL-2 (흰 원)와 Fc.WT (검정 원)과 비교되었다. CD25에 대한 높은 친화력을 부여하는 돌연변이 (HaMut1)는 V69A 및 Q74P이었다.

도 6 Fc-동종이량체 N297G에 융합된 IL-2 뮤테인의 적정에 반응한 NK 세포의 증식. Fc.뮤테인의 활성은 WT IL-2 (흰 원)와 Fc.WT (검정 원)를 비교되었다.

도 7a 및 도 7b CD25에 대한 높은 친화력을 부여하는 돌연변이 없는 Fc.IL-2 뮤테인은 인간화 마우스에서 Treg 증식 및 FOXP3 상향조절을 촉진한다.

도 8 주당 낮은 투여분량 (동물당 0.5 ㎍)의 Fc.IL-2 뮤테인은 인간화 마우스에서 Treg 증식 및 FOXP3 상향조절을 촉진하고, Fc.N88D 및 Fc.WT과 비교하여 Fc.V91K 에서 더 나은 활성이 관찰되었다.

도 9a Fc.V91K 및 Fc.N88D는 CD25와 연합을 통하여 활성화된 T 세포의 표면 상에 지속된다.

도 9b Fc.WT와 비교하여 Fc.V91K 및 Fc.N88D에 의한 IL-2R 신호전달 지속.

도 10a 및 b 시노몰구스(cynomolgus) 원숭이에서 Fc.V91K의 2주 및 4주 투여 간격 비교, 그리고 IV 및 SC 투여 경로의 비교.

도 11a-f PROLEUKIN®, Fc.V91K, 및 Fc.N88D을 상이한 투약 레지멘(dosing regimens)으로 처리된 시노몰구스 원숭이에서 세포의 반응, 체온, 그리고 혈청 CRP의 역동학.

도 12a 시노몰구스 원숭이의 Treg 세포, NK 세포, $CD4^{+}FOXP3^{-}$T 세포, 및 $CD8^{+}FOXP3^{-}$T 세포 수준에 있어서 PROLEUKIN®, Fc.V91K, 또는 Fc.N88D의 투여량(dosages) 증가의 효과. 각 데이터 점은 4마리 동물의 평균 최고 반응을 나타낸다.

도 12b 시노몰구스 원숭이의 Treg 세포 및 호산구 수준에 있어서 PROLEUKIN®, Fc.V91K, 또는 Fc.N88D의 투여량 증가의 효과. 각 데이터 점은 4마리 동물의 평균 최고 반응을 나타낸다.

도 12c 시노몰구스 원숭이의 Treg 세포 및 CRP 수준 그리고 체온에 있어서 PROLEUKIN®, Fc.V91K, 또는 Fc.N88D의 투여량 증가의 효과. 각 데이터 점은 4마리 동물의 평균 최고 반응을 나타낸다.

도 12d 시노몰구스 원숭이의 Treg 세포, 혈소판, 호중구, 및 알부민 수준에 있어서 PROLEUKIN®, Fc.V91K, 또는 Fc.N88D의 투여량 증가의 효과. 각 데이터 점은 4마리 동물의 평균 최고 반응을 나타낸다. 오른쪽 y-축은 투여-전(pre-dose) 시료와 비교하여 반전되어 혈소판, 호중구 또는 알부민의 감소 배수 변화로 옮겨갔다.

도 13 Fc.V91K로 처리된 시노몰구스 원숭이에서 항-약물 항체 (ADA)의 발생 역동학(Kinetics of the development)

도 14 다양한 IL-2 뮤테인에 대한 IL-2:IL-2Rβ 상호작용의 Discovery Studio의 예측 $\triangle\triangle G_{binding}$ (kcal/mol). 양(positive)의 값 $\triangle\triangle G_{binding}$ 은 야생형 IL-2와 비교하여 뮤테인의 더 약한 결합을 나타낸다. N88 및 D20 돌연변이체의 $\triangle\triangle G_{binding}$ 값은 예상보다 아래에 있을 것이다. 상자 안에 나타낸 뮤테인들이 선택되었다.

도 15 다양한 IL-2 돌연변이체에 대한 IL-2:IL-2Rβ 상호작용의 Schrodinger의 예측 $\triangle\triangle G_{binding}$ (kcal/mol). 양(positive)의 값의 $\triangle\triangle G_{binding}$은 WT와 비교하여 이 돌연변이체의 더 약한 결합을 나타낸다. 상자 안에 나타낸 뮤테인들이 선택되었다.

도 16a 및 도 16b 인간 일차(Primary) PBMCs는 2일 동안 100 ng/ml OKT3로 사전-활성화되었다. 그 다음 세포들은 OKT3 항체를 제거하기 위하여 3회 세척 후, 3일 동안 방치해두었다. Fc.IL-2 뮤테인 융합 단백질의 생물활성은 이들 휴지된(rested) 사전-활성화된 PBMCs를 37℃에서 10분 동안 IL-2 뮤테인 적정(1 nM, 100 pM, 33 pM, 11 pM)으로 자극한 후, 표준 PHOSFLOW™ (BD, Franklin Lakes, NJ) 분석에 의해 포스포-STAT5 수준을 탐지하였다. Fc.IL-2 뮤테인의 생물활성은 게이트(gated) CD4+ T 세포에서 포스포-STAT5 평균 형광 강도(MFI)로 나타낸다. 상기 뮤테인은 형질감염된(transfected) 293-6E 세포의 상청액으로 분석되었으며, Fc.IL-2 융합 단백질의 농도는 단백질 A 결합 (OCTET Q SYSTEM®, Pall forteBIO Co., Menlo Park, CA)에 의해 결정되었다. "pTT5" 시료는 비어있는(empty) DNA 발현 벡터에 의해 형질감염된 세포의 상청 분획을 나타낸다. A) 한 공여자의 T 세포에서 적정된(titrated) Fc.IL-2 뮤테인 융합 단백질에 대한 포스포-STAT5 반응. B) 두 공여자에 있어서 33 pM의 Fc.IL-2 뮤테인에 대한 pSTAT5 반응을 등급화함.

도 17 인간 일차(Primary) PBMCs는 2일 동안 100 ng/ml OKT3의 사전-활성화되었다. 그 다음 세포들은 OKT3 항체를 제거하기 위하여 3회 세척 후, 3일 동안 방치해두었다. IL-2 뮤테인의 생물활성은 이들 휴지된(rested) 사전-활성화된 PBMCs를 37℃에서 10분 동안 IL-2 뮤테인 적정으로 자극하고, 이어서 표준 PHOSFLOW™ (BD, Franklin Lakes, NJ) 분석을 통하여 포스포-STAT5 수준을 탐지함으로써, 테스트되었다. IL-2 뮤테인의 생물활성은 게이트(gated) CD25highCD4 T^+ 세포에서 포스포-STAT5 평균 형광 강도(MFI)로 나타낸다. Fc.IL-2(D20W, C125A)는 pSTAT5를 활성화시키지 못하였고, 그리고 이 분자와 Fc.IL-2(WT, C125A)는 각 도표에서 양성 대조 및 음성 대조로 나타낸다. 두 가지 PBMC 공여자에 대해 일관된 결과가 얻어졌다.

도 18 전체 PBMCs는 100 ng의 OKT3으로 3 백만/ml에서 활성화되었다. 2일차 시점에, 세포는 3회 세척하고, 5일 동안 새로운 배지에서 방치해두었다. 그 다음, 세포에 CFSE로 표지하고, FACS 분석에 앞서 7일 동안 IL-2 함유 배지에서 웰당 0.5 백만 수준으로 24-개 웰 플레이트에서 추가 배양되었다. T 세포 하위집단의 증식은 $FOXP3^-CD4^+$ 세포 (A), $FOXP3^-CD8^+$ 세포 (B), 및 $HELIOS^+FOXP3^+CD4^+$ (C)에 대하여 CFSE 희석 (정중 CFSE 형광)으로 나타낸다. $HELIOS^+FOXP3^+CD4^+$ 세포에서 FOXP3을 상향조절하는 뮤테인의 능력 또한 나타낸다(D).

도 19 MACS 분류된 $CD16^+$ NK 세포는 96-웰 플레이트 상에서 웰당 0.1백만 수준으로 3일 동안 표시된 Fc.IL-2 뮤테인 적정으로 배양되었다. 배양 최종 18 시간 동안 각 웰에 0.5 μCi 3H-티미딘이 추가되었다.

도 20 인간 일차(Primary) PBMCs는 2일 동안 100 ng/ml의 OKT3로 사전-자극되었다. 세포는 회수되고, 4회 세척되고, 배지에서 하룻밤 동안 방치되었다. 그 다음 세포에 400 pM의 Fc.IL-2를 30분 동안 37℃에서 펄스시켰다. 펄스(pulse) 후, 세포는 T0에서 한번 세척 후 회수되거나, 또는 12 ml의 따뜻한 배지에서 추가 3회 세척되고, 표시된 시간동안 배양되었다. 세포-연합된 Fc.IL-2를 탐지하기 위하여, 세포는 항-인간 IgG-FITC (Jackson Immunoresearch, West Grove, PA) 및 항-CD25-APC (A)으로 착색되었다. 세포 표면 유지(retention)에 대하여 상기 뮤테인을 등급화하기 위하여, 4, 6, 및 24 시간 시점 동안 hu IgG MFI 값의 합을 두 PBMC 공여자에 대하여 평균하였다 (B).

도 21 도 20에서와 같이, 펄스-세척 후 pSTAT5 신호 유지, 단 예외적으로 세포는 100 pM의 Fc.IL-2로 펄스되었다.

도 22 세포 표면 유지와 IL-2R 신호전달 유지의 상관관계. 등급화된 표면 유지와 pSTAT5 신호 유지 값은 6 및 24 시간 시점에서 hu-IgG MFI (표면) 또는 pSTAT5 MFI (신호전달) 값을 추가하고, 이 값을 0에서 1로 스케일링하고(scaling), 그리고 두 공여자의 등급화된 값을 평균냄으로써, 산출되었다.

도 23a 및 도 23b 0일 시점에 1 ㎍의 Fc.IL-2 뮤테인을 피하 투여 후, 4일차 시점에 인간화 마우스 ($CD34^+$ 조혈

줄기 세포로 재구성된 NSG 마우스)의 혈액 안에 CD4 T세포에서 Treg의 백분율. (B) pSTAT5 신호 유지와 Treg 농축(enrichment)의 상관관계. 등급화된 pSTAT5 신호 유지 값은 6 및 24 시간 시점에서 pSTAT5 MFI를 추가하고, 이 값을 0에서 1로 스케일링하고(scaling), 그리고 두 공여자의 등급화된 값을 평균냄으로써, 산출되었다.

도 24 (a)-(p) 실시예 13 및 14에 따라 만들고, 테스트된 인간 IL-2 뮤테인 융합 단백질의 아미노산 서열. 굵은 체 = 리더 서열; 기울임체= Fc 도메인 (N297G 및 delK 돌연변이를 포함); 밑줄친 부분 = 링커 서열; 평문 = IL-2 (C125A 및 표시된 돌연변이를 포함). 이와 함께, 상기 Fc 도메인, 링커 서열, 및 IL-2는 상기 단백질의 성숙한 형태(mature form)를 포함한다.

도 25 (a)-(ll) 실시예 13 및 14에 따라 만들고, 테스트된 인간 IL-2 뮤테인 융합 단백질의 핵산 서열.

도 26 실시예 15에 따라 단리되고 시험된 항체의 경쇄 가변 도메인의 아미노산 서열. CDR 1, 2, 및 3 (Kabat에 따라 정의됨)은 굵고 밑줄로 표시되며; 틀(framework) 영역 1, 2, 3, 및 4는 평문으로 나타낸다.

도 27(a) -(i) 실시예 15에 따라 단리되고, 테스트된 항체의 경쇄 가변 도메인의 핵산 서열.

도 28 실시예 15에 따라 단리되고, 테스트된 항체의 중쇄 가변 도메인의 아미노산 서열 CDR 1, 2, 및 3 (Kabat에 따라 정의됨)은 굵고 밑줄로 표시되며; 틀(framework) 영역 1, 2, 3, 및 4는 평문으로 나타낸다.

도 29(a)-(i) 실시예 15에 따라 단리되고, 테스트된 항체의 중쇄 가변 도메인의 핵산 서열.

도 30 실시예 15에서 설명된 바와 같이, 1.5㎍의 야생형 인간 IL-2)와 복합된 8 ㎍의 항-IL-2 항체 복합체의 단일 주사에 의해 처리된 NSG SCID/Hu 마우스에서 NK 세포 증식에 대한 Treg 세포 증식의 활성화 비율.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 여기에 사용된 구역별 제목은 단지 구성적 목적을 위한 것이며, 기술된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 이 명세서의 본문에 인용된 모든 참조 문헌은 그 전문이 참조로 편입된다.

[0049] 재조합 DNA, 올리고뉴클레오티드 합성, 조직 배양 및 단백질 정제, 등에 표준 기술이 이용될 수 있다. 효소 반응 및 정제 기술은 제조자의 명세서에 따라, 또는 당해 기술 분야에서 통상적으로 실행되는, 또는 본원에 기술된 바와 같이 수행될 수 있다. 하기 절차 및 기술은 일반적으로 당업계에 잘 공지되어 있고, 본 명세서 전반에 걸쳐 인용되고 논의된 다양한 일반적인 문헌 및 보다 구체적인 참고 문헌에 기재된 바와 같은 종래의 방법에 따라 수행될 수 있다. *가령*, Sambrook 등, 2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manuel*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, cold Spring Harbor, N.Y.참고하며, 이는 임의의 목적을 위하여 본 명세서에 참고문헌에 편입된다. 특정 정의가 제공되지 않는 한, 본원에 기술된 분석 화학, 유기 화학 및 의약 및 약학 화학의 실험 절차 및 기술 그리고 이와 관련하여 사용된 명명법은 당업계에 널리 공지되어 있고, 통상적으로 사용되는 것들이다. 화학적 합성, 화학적 분석, 약학 제제(preparation), 제형(formulation) 및 환자의 전달 및 치료에 표준 기술이 사용될 수 있다.

[0050] **IL-2**

[0051] 본 명세서에서 설명된 IL-2 뮤테인은 야생형 인간 IL-2의 변이체들이다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "야생형 인간 IL-2", "야생형 IL-2", 또는 "WT IL-2"는 다음의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 의미한다:

[0052] APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFXQSIISTLT

[0053] 여기서 X는 C, S, V, 또는 A이다 (서열번호:2).

[0054] 변이체들은 상기 야생형 IL-2 아미노산 서열 안에 하나 이상의 치환, 결실, 또는 삽입을 함유한다. 잔기는 단일 문자 아미노산 코드와 이어서 이 IL-2 아미노산 위치로 표시되는데, 가령, K35는 서열번호:2의 위치 35에 있는 리신 잔기이다. 치환은 단일 문자 아미노산 코드와 이어서 이 IL-2 아미노산 위치, 그리고 치환되는 단일 문자 아미노산 코드로 표시되는데, 가령, K35A는 서열번호:2의 위치 35에 있는 리신 잔기가 알라닌으로 치환됨을 나타낸다.

[0055] **IL-2 뮤테인 및 항-IL-2 항체**

[0056] T 조절 (Treg) 세포를 우선적으로 자극하는 인간 IL-2 뮤테인 및 항-IL-2 항체를 본 명세서에서 제공한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이 "T 조절 세포를 우선적으로 자극한다"라는 것은, 항체 또는 뮤테인이 CD3+FoxP3-T

세포 보다는 CD3+FoxP3+ T 세포의 증식, 생존, 활성화 및/또는 기능을 촉진한다는 것을 의미한다. Tregs를 우선적으로 촉진시키는 능력을 측정하는 방법은 말초혈액 백혈구의 유동세포측정에 의해 측정될 수 있는데, 여기서 전체 CD4+ T 세포중에서 FOXP3+CD4+ T 세포의 백분율의 증가, 전체 CD8+ T 세포중에서 FOXP3+CD8+ T 세포의 백분율의 증가, NK 세포와 비교하여 FOXP3+ T 세포의 백분율의 증가, 및/또는 다른 T 세포 상에서 CD25의 발현 증가와 비교하여, FOXP3+ T 세포의 표면 상에서 CD25의 발현 수준의 더 큰 증가가 관찰된다. Treg 세포의 우선적 성장은 중아황산염-처리된 게놈 DNA의 중합효소 연쇄 반응(PCR)의 서열화에 의해 탐지될 때(J. Sehouli, 등, 2011. Epigenetics 6:2, 236-246) 전혈로부터 추출한 DNA에서 디메틸화된 CD3 유전자와 비교하여, 디메틸화된(demethylated) FOXP3 프로모터 DNA (가령, Treg-특이적 디메틸화된 영역, 또는 TSDR)의 증가로 탐지될 수 있다.

[0057] Treg 세포를 우선적으로 자극하는 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체는 대상체에서 또는 말초 혈액 시료에서 CD3+FoxP3-T 세포에 대한 CD3+FoxP3+ T 세포의 비율을 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 150%, 적어도 200%, 적어도 300%, 적어도 400%, 적어도 500%, 적어도 600%, 적어도 700%, 적어도 800%, 적어도 900%, 또는 적어도 1000% 증가시킨다.

[0058] IL-2 뮤테인의 예로는 서열번호:2에 제시된 아미노산 서열에 H16T, H16K, H16R, L19N, L19D, D20E, D20G, D20T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, 및/또는 V91S 치환(들)을 포함하는 IL-2 뮤테인을 포함하지만, 이에 국한되지는 않는다. 예시적인 IL-2 뮤테인은 도 24에서 제시된다. 본 발명의 IL-2 뮤테인은 임의선택적으로 C125A 치환을 포함한다. 야생형 IL-2 서열에 대한 돌연변이 수를 더 감소시키는 것이 유리할 수 있겠지만, 본 발명은 상기 뮤테인이 Tregs를 우선적으로 자극시키는 활성을 유지한다는 조건하에, H16T, H16K, H16R, L19N, L19D, D20E, D20G, D20T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, 및/또는 V91S 치환에 추가적으로 절단 및/또는 추가 삽입, 결실, 및/또는 치환을 더 함유하는 IL-2 뮤테인을 포함한다. 따라서, 구현예들은 Tregs 세포를 우선적으로 자극시키고, 서열번호:2에 제시된 아미노산 서열에 대하여 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하며, 그리고 H16T, H16K, H16R, L19N, L19D, D20E, D20G, D20T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, 및/또는 V91S 치환을 갖는 아미노산을 포함하는 IL-2 뮤테인을 포함한다. 특별히 바람직한 구현예들에 있어서, 이러한 IL-2 뮤테인은 서열번호:2에 제시된 아미노산 서열에 대하여 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0059] 아미노산 서열의 경우, 서열 동일성 및/또는 유사성은 Smith and Waterman의 국소 서열 동일성 알고리즘, 1981, *Adv. Appl. Math.* 2:482, Needleman and Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48:443의 서열 동일성 배열 알고리즘, Pearson and Lipman의 유사성 방법 조사, 1988, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 85:2444, 이들 알고리즘의 자동화된 시행 (Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wis.의 GAP, BESTFIT, FASTA, 및 TFASTA), 디폴트 세팅을 우선적으로 이용하거나, 또는 조사에 의해 Devereux 등, 1984, *Nucl. Acid Res.* 12:387-395에서 설명된 Best Fit 서열 프로그램을 포함하나, 이에 국한되지 않는 당업계에 공지된 표준 기술을 사용하여 결정된다. 바람직하게는, 다음의 매개변수에 근거하여 FastDB에 의해 동일성 백분율이 산출된다: 미스매치 패널피(mismatch penalty) 1; 갭 패널티(gap penalty) 1; 갭 크기 패널피(gap size penalty) 0.33; 그리고 결합 패널피(joining penalty) 30, "Current Methods in Sequence Comparison and Analysis," Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications, pp 127-149 (1988), Alan R. Liss, Inc.

[0060] 유용한 알고리즘의 예시는 PILEUP이다. PILEUP은 프로그래시브, 페어와이즈 정렬(progressive, pairwise alignments)을 사용하여 관련된 서열 그룹으로부터 다중 서열 정렬을 만든다. 또한 정렬을 작성하는데 사용된 클러스터링(clustering) 상관관계를 보여주는 트리를 플롯할 수 있다. PILEUP는 Feng & Doolittle, 1987, *J. Mol. Evol.* 35:351-360의 프로그래시브 정렬 방법의 단순화를 사용한다; 이 방법은 Higgins and Sharp, 1989, *CABIOS* 5:151-153에서 설명된 것과 유사하다. 유용한 PILEUP 매개변수들은 디폴트 갭 가중치(default gap weight) 3.00, 디폴트 갭 길이 가중치(default gap length weight) 0.10, 그리고 가중된 단부 갭(weighted end gaps)을 포함한다.

[0061] 또 다른 유용한 알고리즘의 예는 Altschul 등, 1990, *J. Mol. Biol.* 215:403-410; Altschul 등, 1997, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402; 및 Karin 등, 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:5873-5787에서 설명된 BLAST 알고리즘이다. 특히 유용한 BLAST 프로그램은 Altschul 등, 1996, *Methods in Enzymology* 266:460-480에서 얻을 수 있는 WU-BLAST-2 프로그램이다. WU-BLAST-2는 몇 가지 검색 매개 변수를 사용하고, 이들 대부분의 매개 변수는 기본값으로 설정된다. 조정 가능한 매개 변수는 다음 값으로 설정된다: 오버랩 스팬(overlap

span)=1, 오버랩 프랙션(overlap fraction)=0.125, 단어 임계치(word threshold) (T)=II. HSP S 및 HSP S2 매개변수는 동적 값(dynamic values)이며, 특정 서열의 구성 및 관심 대상 서열이 검색되는 특정 데이터베이스의 구성에 따라 프로그램 자체에 의해 설정된다; 그러나, 민감도를 증가시키기 위하여 상기 값들은 조정될 수 있다.

[0062] 추가적으로 유용한 알고리즘은 Altschul 등, 1993, *Nucl. Acids Res.* 25:3389-3402에 의해 보고된 갭삽입된(gapped) BLAST이다. 갭삽입된(Gapped) BLAST는 BLOSUM-62 치환 점수를 이용하고; 임계치 T 매개변수는 9로 설정되며; 갭이 없는(ungapped) 연장을 촉발시키기 위한 투-히트(two-hit) 방법을 이용하고, k의 갭 길이는 10+k의 값으로 부여하고; X_u 는 16으로 설정되며, 그리고 X_g 는 데이터베이스 조사 단계에서는 40으로, 그리고 알고리즘의 출력 단계에서는 67로 설정된다. 약 22 비트(bits)에 상응하는 점수에 의해 갭삽입된(Gapped) 정렬이 촉발된다.

[0063] 아미노산 서열 변이를 도입하는 부위 또는 영역이 사전 결정될 수 있지만, 돌연변이 그 자체는 미리 결정할 필요는 없다. 예를 들어, 주어진 부위에서 돌연변이의 수행을 최적화하기 위해, 표적 코돈 또는 부위에서 무작위 돌연변이유발(random mutagenesis)이 수행될 수 있고, 발현된 IL-2 뮤테인은 원하는 활성의 최적 조합에 대해 스크리닝될 수 있다. 공지 서열을 갖는 DNA에서 미리 결정된 부위에 치환 돌연변이를 만드는 기술은 공지되어 있는데, 예를 들어, M13 프라이머 돌연변이 유발 및 PCR 돌연변이 유발 기술이 잘 알려져 있다. 돌연변이체의 스크리닝은 예를 들어, 본원에 기술된 분석법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0064] 아미노산 치환은 전형적으로 단일 잔기이다; 상당히 큰 삽입이 허용될 수는 있지만, 일반적으로 삽입은 약 1 내지 약 20개의 아미노산 잔기일 것이다. 결실은 약 1 개 내지 약 20 개의 아미노산 잔기의 범위이지만, 경우에 따라 결실이 훨씬 클 수도 있다.

[0065] 치환, 결실, 삽입 또는 이의 임의의 조합을 이용하여 최종 유도체 또는 변이체에 이를 수 있다. 일반적으로, 이러한 변화는 분자의 변경, 특히 항원 결합 단백질의 면역원성 및 특이성을 최소화하기 위해 몇 가지 아미노산에서 이루어진다. 그러나 특정 상황에서는 큰 변화가 용인될 수 있다. 보수적 치환은 일반적으로 표 1에 표시된 다음 차트에 따라 만들어진다.

표 1

[0066]

원래 잔기	예시적인 치환
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln, His
Asp	Glu
Cys	Ser, Ala
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	Met, Leu, Tyr, Trp
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr, Phe
Tyr	Trp, Phe
Val	Ile, Leu

[0067] 기능 또는 면역학적 동일성에서 실질적인 변화는 표 1에 표시된 것보다 덜 보수적인 치환을 선택함으로써 이루어진다. 예를 들면, 변경 영역에서 폴리펩티드 기본틀 구조, 예를 들면 알파-나선 또는 베타-쉬트 구조; 표적 부위에서 분자의 하전 또는 소수성; 또는 측쇄의 크기(bulk)에 상당히 큰 영향을 주는 치환이 만들어질 수

있다. 폴리펩티드 성질을 최대로 변화시키는 것으로 일반적으로 예상되는 치환은 다음과 같다: (a) 친수성 잔기, *가령,* 세릴 또는 트레오닐을 소수성 잔기, *가령*, 루이실, 이소루이실, 페닐알라닐, 발일 또는 알라닐을 대체(또는 이로 치환); (b) 시스테인 또는 프롤린이 임의의 다른 잔기를 대체(또는 이로 치환); (c) 양전기 측쇄를 갖는 잔기, *가령*, 리실, 아르기닐, 또는 히스티딜은 음전기 잔기, *가령*, 글루타밀 또는 아스파르틸을 대체(또는 이로 치환); 또는 (d) 벌크 측쇄를 갖는 잔기, *가령*, 페닐알라닌은 측쇄를 가지지 않는 것, *가령*, 글리신을 대체(또는 이로 치환).

[0068] 이들 변이체는 필요에 따라 IL-2 뮤테인의 특성을 변형시키는 변이체가 선택되기는 하지만, 이 변이체들은 전형적으로 동일한 질의 생물학적 활성을 나타내며, 자연 발생 유사체(analogue)와 동일한 면역 반응을 유도할 것이다. 대안적으로, 변이체는 IL-2 뮤테인의 생물학적 활성이 변경되도록 설계될 수 있다. 예를 들면, 글리코실화 부위는 본원에서 논의된 바와 같이 변경되거나 제거될 수 있다.

[0069] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, 및 18H9와 같이 본 명세서에서 명시된 항체중 하나의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체를 제공한다..

[0070] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, 또는 18H9의 경쇄 가변 도메인 서열에서 오직 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 잔기만 상이한 아미노산 서열이 포함된 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항-IL-2 항체를 제공하며, 여기서 이러한 각 서열 차이는 독립적으로 한 개 아미노산의 결실, 삽입, 또는 치환일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 상기 경쇄 가변 도메인은 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, 또는 18H9의 경쇄 가변 도메인 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 경쇄 가변 도메인은 중간 수준의 엄격한 조건(stringent conditions) 하에서 도 27의 뉴클레오티드 서열의 보체에 혼성화되는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0071] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, 또는 18H9의 중쇄 가변 도메인 서열에서 오직 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 잔기만 상이한 아미노산 서열이 포함된 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항-IL-2 항체를 제공하며, 여기서 이러한 각 서열 차이는 독립적으로 한 개 아미노산의 결실, 삽입, 또는 치환일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, 또는 18H9의 중쇄 가변 도메인 서열에 대하여 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 중쇄 가변 도메인은 중간 수준의 엄격한 조건하에 도 29의 뉴클레오티드 서열의 보체에 혼성화되는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 아미노산 서열을 포함한다.

[0072] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 항체 9D6, 2C3, 14C9, 8B12, 16A4, 16E1, 13A1, 8F10, 12C4, 9B12, 3H5, 18A6, 10A6, 10H7, 15A10, 12D2, 9B10, 17D3, 15G11, 14D7, 18F3, 17D9, 21F8, 22B9, 21D10, 14A6, 11D6, 10A9, 16E3, 14G7, 5H3, 2B12, 26H7, 26C12, 2H11, 또는 18H9의 3개 경쇄 CDR 서열 모두와 3개 중쇄 CDR 서열 모두를 포함하는 항-IL-2 항체를 제공한다.

[0073] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 실시예 15에서 설명된 것과 같이, IL-2에 대한 결합을 교차-억제하는 항-IL-2 항체를 제공한다.

[0074] **연장된 혈청 반감기를 갖는 IL-2 뮤테인 및 항-IL-2 항체**

[0075] 본원에서 제공된 IL-2 뮤테인은 예를 들어, Teff 또는 NK 세포보다 Tregs를 우선적으로 증식시키기 때문에, 환자에게 투여될 때 안전성 프로파일은 야생형 IL-2 또는 PROLEUKIN®(알데스루킨(aldesleukin); Novartis, Basel, Switzerland)의 프로파일과는 다를 것이다. 야생형 IL-2 또는 PROLEUKIN®과 관련된 부작용으로는 독감-유사 증상, 오한/경직, 관절통, 발열, 발진, 가려움증, 주사 부위 반응, 저혈압, 설사, 메스꺼움, 불안, 정신혼

란(confusion), 우울증 등이 있다. 본원에서 제공된 IL-2 뮤테인은 반감기 연장으로 인하여 환자에서 부작용 또는 유해 반응의 가능성 또는 그 강도를 증가시키는 위험의 증가 없이, 상기 뮤테인의 혈청 반감기를 연장시키는 분자를 함유하거나 또는 이러한 분자에 융합되도록 변경될 수 있다. 그러한 혈청 반감기 연장된 뮤테인의 피하 투여로 전신 최대 노출 (C_{max})을 더 낮추면서, 지속된 표적 범위를 허용할 수 있다. 혈청 반감기 연장으로 더 낮은 용량의, 또는 덜 빈번한 뮤테인의 투약이 허용될 수 있다.

[0076] 본 명세서에서 제공되는 IL-2 뮤테인의 혈청 반감기는 당분야에 기본적으로 공지된 임의의 방법에 의해 연장될 수 있다. 이러한 방법은 신생아 Fcɣ 수용체에 결합하거나, 또는 혈청 반감기 연장된, 가령, IgG 또는 인간 혈청 알부민을 갖는 단백질에 결합하는 펩티드를 포함하도록 상기 IL-2 뮤테인의 서열을 변경시키는 것을 포함한다. 다른 구현예들에 있어서, 상기 IL-2 뮤테인은 융합체 분자에게 연장된 반감기를 부여하는 폴리펩티드에 융합된다. 이러한 폴리펩티드는 신생아 Fcɣ 수용체, 또는 인간 혈청 알부민에 결합하는 IgG Fc 또는 다른 폴리펩티드, 또는 연장된 혈청 반감기를 갖는 단백질에 결합하는 폴리펩티드를 포함한다. 바람직한 구현예들에서, 상기 IL-2 뮤테인은 IgG Fc 분자에 융합된다.

[0077] 상기 IL-2 뮤테인은 IgG Fc 영역의 N-말단 또는 C-말단에 융합될 수 있다. 실시예에서 나타낸 바와 같이, IgG Fc 영역의 C-말단에 융합은 IgG Fc의 N-말단에 융합된 경우와 비교하여 상기 IL-2 뮤테인 활성을 더 큰 수준으로 유지시킨다.

[0078] 본 발명의 한 구현예는 항체의 Fc 영역에 IL-2 뮤테인을 융합시켜 만든 2개의 Fc-융합 폴리펩티드를 포함하는 이량체에 관계한다. 상기 이량체는 예를 들면, 다음과 같이 만들어진다: 상기 융합 단백질을 암호화하는 유전자 융합체를 적절한 발현 벡터 안에 삽입하고, 상기 재조합 발현 벡터에 의해 형질변환된 숙주 세포 안에서 유전자 융합체를 발현시키고, 그리고 이 발현된 융합 단백질은 항체 분자와 매우 유사하게 어셈블리되도록 하고, 그 결과 상기 Fc 모이어티 사이에 쇄간 결합이 형성되어 이량체가 만들어질 수 있다.

[0079] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "Fc 폴리펩티드" 또는 "Fc 영역"은 항체의 Fc 영역으로부터 유도된 폴리펩티드의 고유한 그리고 뮤테인 형태를 포함하고, 본 발명의 IL-2 뮤테인 융합 단백질 또는 항-IL-2 항체의 일부분일 수 있다. 이량체화를 촉진시키는 힌지 영역을 함유하는 이러한 폴리펩티드의 절단된 형태 또한 포함된다. 특정 구현예들에 있어서, 상기 Fc 영역은 항체 CH2 및 CH3 도메인을 포함한다. 연장된 혈청 반감기와 함께, Fc 모이어티 (및 이로부터 형성된 올리고머)를 포함하는 융합 단백질들은 단백질 A 또는 단백질 G 컬럼에서 친화력 크로마토그래피에 의해 용이하게 정제되는 장점을 제공한다. 바람직한 Fc 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 포함하는 인간 IgG로부터 유도된다. 여기서, 상기 Fc 안에 특이 잔기는 위치에 의해 확인된다. 모든 Fc 위치는 EU 넘버링 체계에 기반을 둔다.

[0080] 항체의 Fc 영역의 기능중 하나는 이 항체가 이의 표적에 결합될 때, 면역계와 소통하는 것이다. 이것은 "효과기 기능(effector function)"으로 간주된다. 소통은 항체-의존성 세포 세포 독성 (ADCC), 항체-의존성 세포 식작용 (ADCP) 및/또는 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 유도한다. ADCC 및 ADCP는 면역계의 세포 표면 상의 Fc 수용체에 대한 Fc의 결합을 통해 매개된다. CDC는 보체 시스템의 단백질, 예를 들어, C1q와의 Fc의 결합을 통해 매개된다.

[0081] IgG 하위 클래스는 효과기 기능을 중재하는 상이한 능력을 갖는다. 예를 들면, IgG1는 ADCC 및 CDC의 중재에 있어서, IgG2 및 IgG4보다 훨씬 우위에 있다. 따라서, 효과기 기능이 바람직하지 않는 구현예들에 있어서, IgG2 Fc가 선호될 것이다. 그러나, IgG2 Fc-함유 분자는 만들기가 훨씬 더 어렵고, 매력적인 생물물리적 성질, 이를테면, IgG1 Fc-함유 분자와 비교하였을 때, 더 짧은 반감기를 가지는 것으로 알려져 있다.

[0082] 상기 Fc 안에 하나 이상의 돌연변이를 도입시킴으로써, 항체의 효과기 기능이 증가 또는 감소될 수 있다. 본 발명의 구현예들은 효과기 기능을 증가시키도록 가공된 Fc를 갖는 IL-2 뮤테인 Fc 융합 단백질을 포함한다 (U.S. 7,317,091 및 Strohl, *Curr. Opin. Biotech.*, 20:685-691, 2009; 이들 모두는 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다). 증가된 효과기 기능을 갖는 예시적인 IgG1 Fc 분자는 다음의 치환을 갖는 것들을 포함한다:

[0083] S239D/I332E

[0084] S239D/A330S/I332E

[0085] S239D/A330L/I332E

[0086] S298A/D333A/K334A

[0087] P247I/A339D

[0088] P247I/A339Q

[0089] D280H/K290S

[0090] D280H/K290S/S298D

[0091] D280H/K290S/S298V

[0092] F243L/R292P/Y300L

[0093] F243L/R292P/Y300L/P396L

[0094] F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L

[0095] G236A/S239D/I332E

[0096] K326A/E333A

[0097] K326W/E333S

[0098] K290E/S298G/T299A

[0099] K290N/S298G/T299A

[0100] K290E/S298G/T299A/K326E

[0101] K290N/S298G/T299A/K326E

[0102] IgG Fc-함유 단백질의 효과기 기능을 증가시키는 또 다른 방법은 Fc의 푸코실화(fucosylation)를 감소시키는 것이다. Fc에 부착된 2분지형 복합체-유형 올리고사카라이드로부터 코어 푸코스를 제거하면, 항원 결합 또는 CDC 효과기 기능을 변화시키지 않으면서, ADCC 효과기 기능은 크게 증가되었다. Fc-함유 분자, 예를 들어 항체의 푸코실화를 감소 또는 없애는 여러 가지 방법이 알려져 있다. 이들 방법은 FUT8 녹아웃(knockout) 세포주, 변이체 CHO 계통 Lec13, 래트(rat) 하이브리도마 세포주 YB2/0, FUT8 유전자에 특이적으로 대항하는 작은 간섭 RNA를 포함하는 세포주, 그리고 β-1,4-*N*-아세틀글루코사미닐전이효소 III 및 골지 α-만노시다제 II를 공동발현시키는 세포주을 포함하는 특정 포유동물 세포주에서 재조합 발현을 포함한다. 대안으로, 상기 Fc-함유 분자는 식물 세포, 효모, 또는 원핵 세포, 가령, 이.콜라이(E. coli)와 같은 비-포유동물 세포에서 발현될 수 있다.

[0103] 특정 구현예들에 있어서, 본 발명의 상기 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질 또는 항-IL-2 항체는 효과기 기능을 감소시키도록 가공된 Fc를 포함한다. 감소된 효과기 기능을 갖는 예시적인 Fc 분자는 다음의 치환을 갖는 것들을 포함한다:

[0104] N297A 또는 N297Q (IgG1)

[0105] L234A/L235A (IgG1)

[0106] V234A/G237A (IgG2)

[0107] L235A/G237A/E318A (IgG4)

[0108] H268Q/V309L/A330S/A331S (IgG2)

[0109] C220S/C226S/C229S/P238S (IgG1)

[0110] C226S/C229S/E233P/L234V/L235A (IgG1)

[0111] L234F/L235E/P331S (IgG1)

[0112] S267E/L328F (IgG1)

[0113] 인간 IgG1은 N297 (EU 넘버링 체계)에서 글리코실화 부위를 갖고, 글리코실화는 IgG1 항체의 효과기 기능에 기여하는 것으로 알려져 있다. 예시적인 IgG1 서열은 서열번호:3에서 제공된다:

[0114] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

[0115] 1 5 10

15

[0116] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

[0117] 20 25 30

[0118] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

[0119] 35 40 45

[0120] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

[0121] 50 55 60

[0122] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

[0123] 65 70 75 80

[0124] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

[0125] 85 90 95

[0126] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

[0127] 100 105 110

[0128] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

[0129] 115 120 125

[0130] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

[0131] 130 135 140

[0132] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

[0133] 145 150 155 160

[0134] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

[0135] 165 170 175

[0136] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

[0137] 180 185 190

[0138] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

[0139] 195 200 205

[0140] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

[0141] 210 215 220

[0142] Pro Gly Lys

[0143] 225

[0144] 글리코실화된 항체를 만드는 노력의 일환으로 N297을 돌연변이시켰다. 상기 돌연변이는 N297을 글루타민(N297Q) 또는 극성 그룹이 없는 아스파라긴을 모방한 알라닌 (N297A)과 같은 물리화학적 성질에서 아스파라긴과 유사한 아미노산으로 대체하는 것에 초점을 두고 있다.

[0145] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "탈글리코실화된 항체" 또는 "비글리코실화된 fc"는 상기 Fc의 297 위치에 있는 잔기의 글리코실화 상태를 나타낸다. 항체 또는 다른 분자는 하나 이상의 다른 위치에서 글리코실화를 함유할 수 있지만, 여전히 탈글리코실화된 항체 또는 탈글리코실화된 Fc-융합 단백질로 간주될 수 있다.

[0146] 효과기 기능이 없는 IgG1 Fc를 제조하려는 시도에서, 인간 IgG1의 아미노산 N297이 글리신으로 돌연변이, 즉 N297G는 해당 잔기에서 다른 아미노산 치환보다 훨씬 우수한 정제 효율 및 생물물리학적 특성을 제공한다는 것이 발견되었다. 실시예 8 참고. 따라서, 바람직한 구현예들에서, 상기 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질은 N297G 치환을 갖는 인간 IgG1을 포함한다. N297G 치환을 포함하는 Fc는 분자가 인간 IgG1 Fc를 포함하는 임의의 상황에서 유용하며, IL-2 뮤테인 Fc-융합과 관련하여 사용되는 것에 한정되지 않는다. 특정 구현예들에 있어서, 항체는 N297G 치환을 갖는 Fc를 포함한다.

[0147] N297G 돌연변이를 갖는 인간 IgG1 Fc를 포함하는 Fc는 추가 삽입, 결실, 및 치환을 또한 포함할 수 있다. 특정 구현예들에 있어서, 상기 인간 IgG1 Fc는 N297G 치환을 포함하며, 서열번호:3에 제시된 아미노산 서열에 대하여 적어도 90% 동일한, 적어도 91% 동일한, 적어도 92% 동일한, 적어도 93% 동일한, 적어도 94% 동일한, 적어도 95% 동일한, 적어도 96% 동일한, 적어도 97% 동일한, 적어도 98% 동일한, 또는 적어도 99% 동일하다. 특별히 바람직한 구현예에서, C-말단 리신 잔기는 치환되거나 또는 결실된다. N297G 치환 및, C-말단 리신의 결실을 포함하는 인간 IgG1의 아미노산 서열은 서열번호:4에서 제시된다.

[0148] 글리코실화된 IgG1 Fc-함유 분자는 글리코실화된 IgG1 Fc-함유 분자보다 덜 무변성 것으로 보인다. 탈글리코실화된 분자의 안정성을 증가시키기 위하여 상기 Fc 영역은 추가 가공될 수 있다. 일부 구현예들에서, 하나 이상의 아미노산은 이량체 상태에서 이황화결합을 만들기 위하여 시스테인으로 치환된다. 서열번호:3에 제시된 아미노산 서열의 V259, A287, R292, V302, L306, V323, 또는 I332은 시스테인으로 치환된다. 바람직한 구현예들에서, 잔기의 특정 쌍은 이들이 서로간의 우선적인 이황화결합을 형성하고, 따라서 이황화결합의 스크램블링이 제한 또는 방지되도록 하는 치환이다. 바람직한 쌍은 A287C와 L306C, V259C와 L306C, R292C와 V302C, 그리고 V323C와 I332C를 포함하나, 이에 국한되지 않는다.

[0149] Fc-함유 분자를 본 명세서에서 제공하며, 여기서 하나 이상의 잔기 V259, A287, R292, V302, L306, V323, 또는 I332는 시스테인으로 치환되며, 이들의 예로는 A287C와 L306C, V259C와 L306C, R292C와 V302C, 또는 V323C와 I332C 치환을 포함하는 것들이다.

[0150] IgG1 Fc에 가해질 수 있는 부가적인 돌연변이는 Fc 함유 폴리펩티드들 사이에서 이종이량체 형성을 촉진시키는 것들을 포함한다. 일부 구현예들에서, 세포에서 공동-발현될 때, 2 개의 상이한 Fc-함유 폴리펩티드 쇄의 이종이량체 형성을 촉진시키는 "손잡이(knobs)"및 "구멍(holes)"이 형성되도록 Fc 영역이 가공된다. U.S. 7,695,963. 다른 구현예들에 있어서, 세포에서 공동-발현될 때, 두 개의 상이한 Fc-함유 폴리펩티드의 동종이량체 형성을 방해하면서, 이종이량체 형성을 촉진시키도록 정전기 스티어링(electrostatic steering)을 사용하여 Fc 영역이 변경된다. WO 09/089,004, 이의 전문은 참고자료에 편입된다. 바람직한 이종이량체 Fc는 상기 Fc의 한 쇄는 D399K 및 E356K 치환을 포함하고, 상기 Fc의 다른 쇄는 K409D 및 K392D 치환을 포함하는 것들이다. 다른 구현예들에 있어서, 상기 Fc의 한 쇄는 D399K, E356K, 및 E357K 치환을 포함하며, 상기 Fc의 다른 쇄는 K409D, K392D, 및 K370D 치환을 포함한다.

[0151] 특정 구현예들에 있어서 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질이 단량체, 즉 오직 하나의 IL-2 뮤테인 분자만을 함유하는 것이 유리할 수 있다. 유사하게, 하나 이상의 추가 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 2중 특이적, 3중 특이적 또는 4중 특이적 항체가 요구될 수 있다. 이러한 구현예들에 있어서, 상기 융합 단백질 또는 항체의 Fc-영역은 이종이량체 형성을 촉진시키는 하나 이상의 돌연변이를 함유할 수 있다. 상기 융합 단백질 또는 항체는 상기 IL-2 뮤테인 Fc-융합 폴리펩티드에서 레시프로컬(reciprocal) 돌연변이를 갖지만, IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 중쇄 가변 도메인 없는 Fc-영역과 함께 공동-발현된다. 2개의 Fc-함유 폴리펩티드의 이종이량체가 형성될 때, 생성된 단백질은 오직 단일 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 결합 도메인을 포함한다.

[0152] 단량체 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질을 만드는 또 다른 방법은 단량체 Fc, 즉, 이량체화되지 않는 Fc 영역에 상기 IL-2 뮤테인을 융합시키는 것이다. 무변성 단량체 Fc는 이량체화를 억제하고, 단량체 형태에서 분자를 안정화시키는 돌연변이를 포함한다. 바람직한 단량체 Fc는 WO 2011/063348에서 공개되며, 이의 전문은 전체가 참고자료에 편입된다. 특정 구현예들에 있어서, IL-2 뮤테인 Fc 융합 단백질은 위치 392 및 409에서 음으로 하전된 아미노산을 포함하고, Y349, L351, L368, V397, L398, F405, 또는 Y407에서 트레오닌 치환을 갖는 Fc를 포함한다.

[0153] 특정 구현예들에 있어서, 상기 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질은 상기 Fc와 상기 IL-2 뮤테인 사이에 링커를 포함한다. 상이한 많은 링커 폴리펩티드들이 당분야에 공지되어 있으며, IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질에서 이용될 수 있다. 바람직한 구현예들에서, 상기 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질은 상기 Fc와 상기 IL-2 뮤테인 사이에 GGGGS (서열번호:5), GGNGT (서열번호:6), 또는 YGNGT (서열번호:7)로 구성된 펩티드의 하나 이상의 복사체를 포함한다. 일부 구현예들에서, 상기 Fc 영역과 상기 IL-2 뮤테인 영역 사이의 폴리펩티드 영역은 GGGGS (서열번호:5), GGNGT (서열번호:6), 또는 YGNGT (서열번호:7)의 단일 복사체를 포함한다. 본 명세서에서 나타낸 바와 같이, 상기 링커 GGNGT (서열번호:6) 또는 YGNGT (서열번호:7)는 적절한 세포에서 발현될 때 글리코실화되고, 이러한 글리코실화는 용액 안에서 또는 생체내 투여될 때 상기 단백질을 안정화시키는데 도움을 줄 수 있다. 따라서, 특정 구현예들에 있어서 IL-2 뮤테인 융합 단백질은 상기 Fc 영역과 상기 IL-2 뮤테인 영역 사이에 글리코실화된 링커를 포함한다.

[0154] 글리코실화된 링커는 폴리펩티드에 배치될 때 유용한 것으로 간주된다. 본 명세서에서 폴리펩티드의 아미노산 서열 안에 삽입된, 또는 이 폴리펩티드의 아미노산 서열 내 하나 이상의 아미노산을 대체하는 GGNGT (서열번호:6) 또는 YGNGT (서열번호:7)을 포함하는 폴리펩티드를 제공한다. 바람직한 구현예들에서, GGNGT (서열번호:6) 또는 YGNGT (서열번호:7)는 폴리펩티드 삼차 구조의 루프 안에 삽입된다. 다른 구현예들에 있어서, 루프의 하나 이상의 아미노산은 GGNGT (서열번호:6) 또는 YGNGT (서열번호:7)로 대체된다.

[0155] 상기 Fc의 C-말단 부분 및/또는 상기 IL-2 뮤테인의 아미노 말단 부분은 상기 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질이 포유동물 세포에서 발현될 때 글리코실화 프로파일을 변경시키는 하나 이상의 돌연변이를 함유할 수 있다. 특정 구현예들에 있어서, 상기 IL-2 뮤테인은 T3 치환, 가령, T3N 또는 T3A를 더 포함할 수 있다. 상기 IL-2 뮤테인은 S5 치환, 이를 테면 S5T를 더 포함할 수 있다.

[0156] IL-2 뮤테인 및 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질 그리고 항-IL-2 항체의 공유적 변형이 본 발명의 범위안에 포함되며, 일반적으로 해독후 변형되지만, 반드시 그런 것은 아니다. 예를 들면, 특정 아미노산 잔기를 선택된 측쇄 또는 N-또는 C-말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도화 물질과 반응시킴으로써, 이 분자 안에 몇 가지 유형의 공유적 변형이 도입된다.

[0157] 시스테닐 잔기는 가장 일반적으로 클로로아세트산 또는 클로로아세트아미드와 같은 α-할로아세테이트 (및 상응하는 아민)와 반응하여 카르복시메틸 또는 카르복시아미도메틸 유도체를 생성한다. 시스테인 잔기는 또한 브로모트리플루오로아세톤, α-브로모-β-(5-이미도조일)프로피온산, 클로로아세틸 포스페이트, N-알킬 말레이미드, 3-니트로-2-피리딜 디술피드, 메틸 2-피리딜 디술피드, p-클로로머큐리벤조에이트, 2-클로로머큐리-4-니트로페놀, 또는 클로로-7-니이트로벤조-2-옥사-1,3-디아졸과의 반응에 의해 유도된다.

[0158] 히스티딜 잔기는 디에틸피로카보네이트가 히스티딜 측쇄에 비교적 특이적이기 때문에 pH 5.5-7.0에서 이 물질과의 반응에 의해 유도체화된다. 파라-브로모페나실브로마이드 또한 유용한데; 바람직하게는 pH 6.0에서 0.1M의 나트륨 카코딜레이트에서 반응이 수행된다.

[0159] 리실 및 아미노 말단 잔기는 숙신산 또는 다른 카르복실산 무수물과 반응한다. 이러한 제제로 유도화하는 것은 리신 잔기의 전하를 역전시키는 효과를 갖는다. 알파-아미노-함유 잔기를 유도화하는데 적합한 다른 시약은 메틸 피콜린이미데이트와 같은 이미도에스테르; 피리독살 포스페이트; 피리독살; 클로로보로하이드리드; 트리니트로벤젠술폰산; O-메틸이소우레아; 2,4-펜탄디온; 및 글리옥실레이트와의 트랜스 아미나제-촉매 반응을 포함한다.

[0160] 아르기닌 잔기는 페닐글리옥살, 2,3-부탄디온, 1,2-사이클로 헥산디온 및 닌히드린 중 하나 또는 몇 가지 통상적인 시약과의 반응에 의해 변형된다. 아르기닌 잔기의 유도화는 구아니딘 작용기의 높은 pK_a 때문에 알칼리 조건에서 반응이 수행되어야 한다. 또한, 이들 시약은 아르기닌 엡실론-아미노기 뿐만 아니라 리신 그룹과 반응할 수 있다.

[0161] 티로실 잔기의 특정 변형이 만들어질 수 있는데, 특히 관심이 가는 것은 방향족 디아조늄 화합물 또는 테트라니

트로메탄과의 반응에 의해 티로실 잔기로 스펙트럼 라벨을 도입하는 것이다. 가장 일반적으로, N-아세틸이미다졸 및 테트라니트로메탄은 각각 O-아세틸 티로실 종과 3-니트로 유도체를 만드는데 이용된다. 티로실 잔기는 방사능 면역 측정법에 사용하기 위하여 표지된 단백질을 준비하는데 ^{125}I 또는 ^{131}I를 사용하여 요오드화되며, 상기 기술된 클로라민 T 방법이 적합하다.

[0162] 카르복실 측쇄 기 (아스파르틸 또는 글루타밀)은 카르보디이미드(R'－N=C=N--R')와의 반응에 의해 선택적으로 변형되며, 여기서 R 및 R'는 임의선택적으로 상이한 알킬기, 이를 테면 1-시클로헥실-3-(2-몰포리닐-4-에틸) 카르보디이미드 또는 1-에틸-3-(4-아조니아-4,4-디메틸펜틸) 카르보디이미드이다. 더욱이, 아스파르틸 및 글루타밀 잔기는 암모니움 이온과의 반응에 의해 아스파라기닐과 글루타미닐 잔기로 전환된다.

[0163] 이기능성 작용제와의 유도화는 다양한 방법에 사용하기 위하여 물-불용성 지지 매트릭스 또는 표면에 항원 결합 단백질을 가교하는데 유용하다. 통상적으로 사용되는 가교 결합제는 예를 들어 1,1-비스(디아조아세틸)-2-페닐에탄, 글루타르알데히드, N-히드록시숙신이 미드 에스테르, 예를 들어 4-아지도살리실산을 갖는 에스테르, 3,3'-디티오비스(숙시니미딜프로피오네이트)를 포함하는 동종이기능성 이미도에스테르, 그리고 비스-N-말레이미도-1,8-옥탄과 같은 이기능성 말레이미드를 포함한다. 유도화 물질, 이를 테면 메틸-3-[(p-아지도페닐)디티오]프로피오이미데이트는 광-존재 하에 가교결합을 형성할 수 있는 광활성화 가능한 중간체를 생성한다. 대안으로, U.S. 특허 3,969,287; 3,691,016; 4,195,128; 4,247,642; 4,229,537; 및 4,330,440에서 기술된 반응성 물-불용성 매트릭스, 이를 테면 시아노겐 브로마이드-활성화된 탄수화물 및 반응성 기질이 단백질 부동화(immobilization)에 이용된다.

[0164] 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기는 각각 상응하는 글루타밀과 아스파르틸 잔기로 흔히 탈아미드화된다. 대안으로, 이들 잔기는 약-산성 조건하에 탈아미드화된다. 어느 형태이건 이들 잔기의 형성은 본 발명의 범위에 속한다.

[0165] 기타 변형에는 프롤린과 리신의 수화, 세릴 또는 트레오틸 잔기의 히드록실기의 인산화, 리신, 아르기닌 및 히스트딘의 α-아미노기의 메틸화 (T. E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W. H. Freeman & Co., San Francisco, 1983, pp. 79-86), N-말단 아민의 아세틸화, 그리고 임의의 C-말단 카르복실기의 아미드화를 포함한다.

[0166] 본 발명의 범위에 포함된 IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 또는 항-IL-2 항체의 또 다른 유형의 공유적 변형은 상기 단백질의 글리코실화 패턴을 변경시키는 것을 포함한다. 당분야에 공지된 바와 같이, 글리코실화 패턴은 이 단백질의 서열 (*가령,* 하기에서 논의된 바와 같이 특정 글리코실화 아미노산 잔기의 존부), 또는 상기 단백질이 생산되는 숙주 세포 또는 유기체에 따라 달라질 수 있다. 특정 발현 시스템은 하기에서 논의된다.

[0167] 폴리펩티드의 글리코실화는 전형적으로 N-연결되거나 또는 O-연결된다. N-연결된(linked)이란 아스파라긴 잔기의 측쇄에 탄수화물 모이어티의 부착을 말한다. 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌 (여기에서 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산임)의 트리-펩티드 서열은 아스파라긴 측쇄에 탄수화물 모이어티의 효소 부착을 위한 인지 서열이다. 따라서, 폴리펩티드에서 이들중 하나의 트리-펩티드 서열의 존재는 잠재적 글리코실화 부위를 만든다. O-연결된 글리코실화는 당 N-아세틸갈락토사민, 갈락토스, 또는 자일로스중 하나를 히드록시아미노산, 가장 흔하게는 세린 또는 트레오닌에 부착되는 것을 말하며, 5-히드록시프롤린 또는 5-히드록시리신이 또한 이용될 수 있다.

[0168] 상기 IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 또는 항-IL-2 항체에 글리코실화 부위의 추가는 상기에서 설명된 트리-펩티드 서열 (N-연결된 글리코실화 부위를 위한)중 하나 이상을 포함하도록 아미노산 서열을 변경시키면 통상적으로 이루어질 수 있다. 이러한 변경은 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기를 출발 서열 (O-연결된 글리코실화 부위의 경우)에 추가 또는 치환시켜 만들 수도 있다. 편리하게 하자면, 상기 IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 또는 항-IL-2 항체 아미노산 서열은 DNA 수준에서 변화, 구체적으로 사전 선택된 염기에서 표적 폴리펩티드를 암호화하는 DNA를 돌연변이시킴으로써, 원하는 아미노산으로 해독되도록 코돈을 만들어 변경시키는 것이 바람직하다.

[0169] 상기 IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 또는 항-IL-2 항체의 탄소화물 모이어티의 수를 증가시키는 다른 수단은 상기 단백질에 화학 또는 효소적으로 글리코시드를 결합시키는 것이다. 이 과정은 N-및 O-연결된 글리코실화에 대한 글리코실화 능력을 갖는 숙주 세포에서 이 단백질의 생산을 요구하지 않는다는 점에서 유리하다. 이용되는 결합 방식에 따라, 이 당(들)은 (a) 아르기닌 및 히스티딘, (b) 자유 카르복실기, (c) 자유 술포히드릴기, 이를 테면 시스테인의 기, (d) 자유 히드록실 기, 이를 테면 세린, 트레오닌, 또는 히드록시프롤린, (e) 방

향족 잔기, 이를 테면 페닐알라닌, 티로신, 또는 트립토탄의 기, 또는 (f) 글루타민의 아미드 기에 부착될 수 있다. 이들 방법은 WO 87/05330 (Sep. 11, 1987), 및 Aplin and Wriston, 1981, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, pp. 259-306에서 설명된다.

[0170] 출발 IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 또는 항-IL-2 항체에 존재하는 탄수화물 모이어티는 화학적으로 또는 효소적으로 제거될 수 있다. 화학적 탈글리코실화는 단백질 트리플루오로메탄설폰산 또는 이에 등가의 화합물에 대한 단백질의 노출을 필요로 한다. 이 처리는 폴리펩티드를 손상시키지 않으면서, 연결당 (N-아세틸 글루코사민 또는 N-아세틸 갈락토사민)을 제외한 대부분 또는 모든 당을 절단하게 된다. 화학적 탈글리코실화는 Hakimuddin 등., 1987, *Arch. Biochem. Biophys*. 259:52 및 Edge 등, 1981, *Anal. Biochem*. 118:131에서 설명된다. 폴리펩티드상의 탄수화물 모이어티는 Thotakura 등, 1987, *Meth. Enzymol*. 138:350에서 설명된 다양한 엔도-및 엑소-글리코시다제의 사용에 의해 효소적으로 제거될 수 있다. 잠재적 글리코실화 부위에서 글리코실화는 Duskin 등, 1982, *J. Biol. Chem*. 257:3105에서 설명된 화합물 투니카마이신의 사용에 의해 저지될 수 있다. 투니카마이신(Tunicamycin)은 단백질-N-글리코시드 연쇄(linkages) 형성을 차단시킨다.

[0171] 상기 IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 또는 항-IL-2 항체의 또 다른 유형의 공유적 변형은 U.S. 특허 번호 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192 또는 4,179,337에서 제시한 방식으로 다양한 폴리올, 이를 테면 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 또는 폴리옥시알킬렌을 포함하나, 이에 국한되지 않는 다양한 비-단백질성 폴리머에 상기 단백질을 연결시키는 것을 포함한다. 또한, 폴리머, 이를 테면 PEG의 추가를 용이하게 하기 위하여, 상기 IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 또는 항-IL-2 항체안 다양한 위치에서 아미노산 치환이 만들어질 수 있다. 따라서, 본 발명의 구현예는 페길화된(PEGylated) IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 또는 항-IL-2 항체를 포함한다. 이러한 페길화된 단백질은 비-페길화된 형태보다 증가된 반감기 및/또는 감소된 면역원성을 가질 수 있다.

[0172] **<u>IL-2 뮤테인 및 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드</u>**

[0173] 본 발명에는 IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 또는 항-IL-2 항체를 암호화하는 핵산을 포함한다. 본 발명의 측면은 본 명세서에서 설명된 아미노산 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오티드 변이체들 (*가령,* 축중성 (degeneracy)으로 인한)을 포함한다.

[0174] 핵산의 단리 또는 데이터베이스 검색을 위한 질의(query) 서열로서의 프로브 또는 프라이머로서 사용하기 위한, 본원에 기술된 아미노산 서열에 상응하는 뉴클레오티드 서열은 이 아미노산 서열로부터 역-해독 (back-translation)에 의해 수득될 수 있다. 잘 알려진 중합효소 연쇄 반응 (PCR) 과정은 IL-2 뮤테인 및 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질을 암호화하는 DNA 서열을 분리 및 증폭하는데 사용될 수 있다. DNA 단편들의 조합의 의도된 말단을 한정하는 올리고 뉴클레오타이드는 5' 및 3' 프라이머로 사용된다. 올리고뉴클레오티드는 발현 벡터 내로 증폭된 DNA 단편들의 조합의 삽입이 용이하도록 제한 엔도뉴클레아제의 인지 부위를 부가적으로 포함할 수 있다. PCR 기술은 Saiki 등, *Science* 239:487 (1988); *Recombinant DNA Methodology*, Wu 등, eds., Academic Press, Inc., San Diego (1989), pp. 189-196; 및 *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications*, Innis *et. al.*, eds., Academic Press, Inc. (1990)에서 설명하고 있다.

[0175] 본 발명의 핵산 분자는 단일 가닥 및 이중 가닥 형태의 DNA 및 RNA를 포함하고, 이뿐만 아니라 상응하는 상보적 서열을 포함한다. "단리된 핵산"은 자연 발생 원천으로부터 단리된 핵산의 경우, 핵산이 분리된 유기체의 게놈에 존재하는 인접한 유전자 서열로부터 분리된 핵산이다. 예를 들어, PCR 산물, cDNA 분자 또는 올리고뉴클레오티드와 같은 주형으로부터 화학적으로 합성된 핵산의 경우, 그러한 공정으로부터 생성된 핵산은 단리된 핵산으로 간주된다. 단리된 핵산 분자는 별도의 단편 형태, 또는 보다 큰 핵산 작제물의 성분으로서의 핵산 분자를 지칭한다. 하나의 바람직한 구현예에서, 핵산은 실질적으로 내인성 물질로부터 오염되지 않는다. 핵산 분자는 바람직하게는 표준 생화학적 방법(이를 테면 Sambrook 등, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1989)에서 제시된 방법들)에 의해 그의 성분 뉴클레오티드 서열의 동정, 가공 및 회수를 가능하게 하는 양 또는 농도로, 실질적으로 순수한 형태로 1 회 이상 단리된 DNA 또는 RNA로부터 유도된 것이다. 이러한 서열은 바람직하게는 진핵 생물 유전자 내에 전형적으로 존재하는 내부 비-해독 서열, 또는 인트론에 의해 중단되지 않는 개방형 판독 프레임(open reading frame)의 형태로 제공 및/또는 구성된다. 해독되지 않은 DNA의 서열은 개방형 판독 프레임에서 5 '또는 3'에 존재할 수 있으며, 여기서 암호화 영역의 가공 또는 발현에 간섭을 받지 않는다.

[0176] 본 발명에 따른 IL-2 뮤테인은 이 변이체를 암호화하는 DNA를 만들고, 그 다음 본 명세서에서 제시된 세포 배양에서 재조합 DNA를 발현시키기 위하여, 당분야에 공지된 카세트 또는 PCR 돌연변이유발 또는 다른 기술을 이용

하여 상기 IL-2 뮤테인 또는 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질을 암호화하는 DNA에서 뉴클레오티드의 부위 특이적 돌연변이유발에 의해 보통 준비된다. 그러나, IL-2 뮤테인 및 IL-2 뮤테인 Fc-융합체는 확립된 기술을 사용하여 *시험관내* 합성에 의해 제조될 수 있다. 이 변이체들은 자연적으로 발생하는 유사체와 동일한 질적 생물학적 활성, 예를 들어, Treg 증식을 나타내지만, 변형된 특성을 갖는 변이체도 또한 선택할 수 있고, 이러한 것들은 아래에서 더 상세하게 설명된다.

[0177] 당업자가 인지할 수 있는 바와 같이, 유전자 코드의 축중성으로 인하여, 본 발명의 각 IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 및 항-IL-2 항체는 예외적으로 많은 수의 핵산에 의해 암호화되며, 이들 각각은 본 발명의 범위에 속하며, 표준 기술에 의해 만들 수 있다. 따라서, 특정한 아미노산 서열을 동정한 당업자라면, 암호화된 단백질의 아미노산 서열을 변화시키지 않는 방식으로 하나 이상의 코돈의 서열을 간단히 변형시킴으로써 임의의 수의 상이한 핵산을 제조할 수 있다.

[0178] 본 발명은 상기 적어도 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 플라스미드, 발현 벡터, 전사 또는 발현 카세트의 형태의 발현 시스템 및 작제물을 또한 제공한다. 또한, 본 발명은 이러한 발현 시스템 또는 작제물을 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0179] 전형적으로, 임의의 숙주 세포에서 사용되는 발현 벡터는 플라스미드 유지 및 외래 뉴클레오티드 서열의 클로닝 및 발현을 위한 서열을 함유할 것이다. 특정 구현예들에 있어서, 집합적으로 "인접(flanking) 서열"로 지칭되는 이러한 서열은 다음의 뉴클레오티드 서열중 하나 이상을 포함한다: 프로모터, 하나 이상의 인핸서(enhancer) 서열, 복제 원점, 전사 종료 서열, 완전한 인트론 서열 함유하는 공여자 및 수용자 접합 부위, 폴리펩티드 분비를 위한 리더 서열을 암호화하는 서열, 리보좀 결합 부위, 폴리아데닐화 서열, 발현되는 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 삽입하기 위한 폴리링커 영역, 그리고 선택가능한 표지 요소. 이들 각 서열은 하기에서 논의된다.

[0180] 임의선택적으로, 상기 벡터는 "태그(tag)"-암호화 서열을 함유할 수 있는데, 가령, 상기 IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 또는 항-IL-2 항체-암호화 서열의 5' 또는 3' 단부에 위치한 올리고뉴클레오티드 분자; polyHis (이를 테면 hexaHis (서열번호:21))를 암호화하는 올리고뉴클레오티드 서열, 또는 상업적으로 이용가능한 항체가 존재하는 또 다른 "태그", 이를 테면 FLAG, HA (헤마글루티닌 인플루엔자 바이러스, 또는 *myc*를 포함할 수 있다. 이 태그는 전형적으로 폴리펩티드의 발현 시에 폴리펩티드에 융합되며, 숙주 세포로부터 친화력 정제 또는 검출을 위한 수단으로서의 역할을 할 수 있다. 친화력 정제는 예를 들어, 친화성 매트릭스로서 상기 태그에 대한 항체를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 이루어질 수 있다. 임의선택적으로, 상기 태그는 절단을 위한 특정 펩티다아제를 사용하는 것과 같은 다양한 수단에 의해 후속적으로 제거될 수 있다.

[0181] 인접 서열은 상동성(가령, 숙주 세포와 동일한 종 및/또는 균주), 이종(가령, 숙주 세포종 또는 균주가 아닌 종), 하이브리드(가령, 하나 이상의 원천에서 온 인접 서열의 조합)성이며, 합성 또는 고유한 것일 수 있다. 이와 같이, 인접 서열은 이 인접 서열이 숙주 세포 기전에서 기능을 하며, 숙주 세포 기전에 의해 활성화될 수 있다는 전제 조건하에, 임의의 원핵 또는 진핵 생물, 임의의 척추 또는 무척추 유기체 또는 임의의 식물이 원천이 될 수 있다.

[0182] 본 발명의 벡터에서 유용한 인접 서열은 당업계에 공지된 몇 가지 방법 중 임의의 방법에 의해 수득될 수 있다. 전형적으로, 본원에서 유용한 인접 서열은 매핑 및/또는 제한 엔도뉴클레아제 분해에 의해 이전에 확인될 것이며, 따라서 적절한 제한 엔도뉴클레아제를 사용하여 적절한 조직 공급원으로부터 분리될 수 있다. 일부 경우, 인접 서열의 전체 뉴클레오티드 서열이 공지될 수 있다. 여기에서, 인접 서열은 핵산 합성 또는 클로닝을 위하여 본원에 기술된 방법을 사용하여 합성될 수 있다.

[0183] 인접 서열의 전부 또는 일부만이 알려졌을 때, 인접 서열은 중합 효소 연쇄 반응(PCR)을 이용하여 얻거나, 및/또는 동일하거나 유사한 종으로부터 올리고뉴클레오티드 및/또는 인접 서열 단편과 같은 적합한 프로브를 이용하여 게놈 라이브러리를 스크리닝함으로써 수득될 수 있다. 인접 서열이 알려지지 않은 경우, 인접 서열을 함유하는 DNA의 단편은 예를 들어, 암호화 서열 또는 심지어 다른 유전자 또는 유전자들을 함유할 수 있는 더 큰 DNA 조각으로부터 단리될 수 있다. 분리는 적절한 DNA 단편을 만들기 위하여 제한 엔도뉴클레아제 분해하고, 이어서 아가로스 겔 정제, Qiagen® 컬럼 크로마토그래피 (Chatsworth, CA) 또는 당업자에게 공지된 다른 방법을 사용하여 단리함으로써, 달성될 수 있다. 이러한 목적을 달성하는데 적합한 효소의 선택은 당업자에게 자명할 것이다.

[0184] 복제의 원점은 일반적으로 상업적으로 구입한 원핵 생물 발현 벡터의 일부이며, 이 원점은 숙주 세포에서 벡터의 증폭을 돕는다. 선택 벡터가 복제 원점 부위를 함유하지 않으면, 공지된 서열을 기초로 하여 화학적으로 합

성한 후, 벡터에 연결시킬 수 있다. 예를 들면, 플라스미드 pBR322 (New England Biolabs, Beverly, MA)의 복제 원점은 대부분의 그램-음성 박테리아에 적합하며, 다양한 바이러스 원점 (*가령*, SV40, 폴리오마, 아데노바이러스, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 또는 유두종바이러스, 이를 테면 HPV 또는 BPV)이 포유동물 세포에서 벡터 클로닝에 유용하다. 일반적으로, 복제 성분의 원점은 포유동물 발현 벡터에 필요하지 않다 (예를 들어, SV40 원점은 바이러스 조기 프로모터를 또한 포함하기 때문에 종종 사용된다).

[0185] 전사 종료 서열은 전사를 종료시키는 역할을 하며, 폴리펩티드 암호화 영역의 단부 3'에 전형적으로 위치한다. 보통, 원핵 세포의 전사 종료 서열은 G-C가 많은 단편에 이어서 폴리-T 서열이다. 이 서열은 라이브러리로부터 용이하게 복제되거나 심지어 벡터의 일부로서 상업적으로 구입할 수 있지만, 여기에 기재된 것과 같은 핵산 합성 방법을 사용하여 용이하게 합성할 수도 있다.

[0186] 선택 마커 유전자는 선택 배양 배지에서 성장한 숙주 세포의 생존 및 성장에 필요한 단백질을 암호화한다. 전형적인 선택 마커 유전자는 (a) 원핵 숙주 세포에 대해 항생제 또는 다른 독소, 예컨대 암피실린, 테트라사이클린 또는 카나마이신에 대한 내성을 부여하는 단백질; (b) 세포의 영양 요구성 결핍을 보완하는 단백질; 또는 (c) 복잡 또는 한정 배지에서 이용할 수 없는 중요한 영양소를 공급하는 단백질을 암호화한다. 특이적 선택가능한 마커는 카나마이신 내성 유전자, 암피실린 내성 유전자 및 테트라사이클린 내성 유전자이다. 유리하게는, 네오마이신 내성 유전자는 원핵 및 진핵 숙주 세포 모두에서 선별에 또한 사용될 수 있다.

[0187] 다른 선택성 유전자는 발현될 유전자를 증폭시키는데 사용될 수 있다. 증폭이란 성장 또는 세포 생존에 중요한 단백질의 생산에 필요한 유전자가 연속 생성된 재조합 세포의 염색체 내에서 직렬로 반복되는 과정이다. 포유동물 세포에 적합한 선택가능한 마커의 예로는 디하이드로폴레이트 환원효소(DHFR) 및 무촉진성(promoterless) 티르니딘(thyrnidine) 키나아제 유전자를 포함한다. 포유동물 세포 형질전환체는 선별 압력하에 놓여지고, 벡터에 존재하는 선택 가능한 유전자에 의해 생존할 수 있는 형질전환체만이 적응하게 된다. 배지 중의 선택 물질의 농도가 연속적으로 증가하는 조건하에 형질전환된 세포를 배양함으로써, 선별 압력이 부과되고, 이에 따라 선택가능한 유전자와 결과적으로 원하는 폴리펩티드, 예컨대 IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합, 또는 항 IL-2 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 유전자 모두가 증폭하게 된다. 결과적으로, 증폭된 DNA로부터 증가된 양의 폴리펩티드가 합성된다.

[0188] mRNA의 해독 개시에는 보통 리보솜 결합 부위가 필요하며, Shine-Dalgarno 서열 (원핵 생물) 또는 Kozak 서열 (진핵 생물)로 특징화되어 있다. 상기 요소는 전형적으로 프로모터의 3'에 그리고 발현되는 폴리펩티드의 암호화 서열의 5'에 위치한다. 특정 구현예들에 있어서, 하나 이상의 암호화 영역은 내부 리보좀 결합 부위 (IRES)에 작동가능하게 연결될 수 있고, 이로 인하여 단일 RNA 전사체로부터 2개의 개방형 판독 프레임의 해독이 가능하다.

[0189] 일부 경우에 있어서, 이를 테면 진핵 숙주 세포 발현계에서 글리코실화가 바람직한 경우, 글리코실화 또는 수율을 개선시키기 위하여 다양한 프레(pre)-서열 또는 프로(pro)-서열을 가공할 수 있다. 예를 들면, 특정 신호 펩티드의 펩티다제 절단 부위를 변경시키거나, 또는 프로서열을 추가할 수 있는데, 이 또한 글리코실화에 영향을 줄 수 있다. 최종 단백질 산물은 -1 위치 (성숙 단백질의 첫번째 아미노산에 대하여)에서 발현에 부수적인 하나 이상의 추가 아미노산을 가질 수 있으며, 이는 완전히 제거되지 않을 수 있다. 예를 들면, 최종 단백질 산물은 아미노-말단에 부착된 펩티다제 절단 부위에서 발견되는 하나 또는 두 개의 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 대안으로, 성숙 폴리펩티드 안에 있는 일부 효소 절단 부위가 있고, 효소가 이 부위를 절단한다면, 이러한 효소 절단 부위의 사용은 원하는 폴리펩티드의 일부에서 약간 절단된 형태를 만들 수 있다.

[0190] 본 발명의 발현 벡터 및 클로닝 벡터는 상기 숙주 유기체가 인지하고, IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 또는 항-IL-2 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 분자에 작동가능하게 연결된 프로모터를 전형적으로 포함할 것이다. 프로모터는 구조 유전자의 전사를 제어하는 구조 유전자의 시작 코돈 (일반적으로 약 100 내지 1000bp 안에)의 상류 (즉, 5')에 위치하는 전사되지 않은 서열이다. 프로모터는 통상적으로 유도성(inducible) 프로모터 및 구성(constitutive) 프로모터의 2 가지 분류중 하나로 분류된다. 유도성 프로모터는 영양분의 존재 또는 부재, 또는 온도 변화와 같은 배양 조건의 변화에 반응하여 DNA로부터 증가된 수준의 전사를 개시한다. 한편, 구성 프로모터는 유전자 발현의 제어 없이 또는 거의 없이, 이에 작동가능하게 연결된 유전자를 균일하게 전사한다. 다양한 잠재적인 숙주 세포에 의해 인지되는 다수의 프로모터가 잘 알려져 있다.

[0191] 효모 숙주와 함께 사용하기에 적합한 프로모터는 당업계에 잘 공지되어 있다. 효모 인핸서는 효모 프로모터와 함께 유리하게 사용된다. 포유동물 숙주 세포와 함께 사용하기에 적합한 프로모터는 잘 알려져 있으며, 그리고 폴리오마 바이러스, 계두(fowlpox) 바이러스, 아데노바이러스 (가령, 아데노바이러스 2), 소 유두종 바이러스,

조류 육종 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 레트로바이러스, B 형 간염 바이러스 및 가장 바람직하게는 시미안 (Simian) 바이러스 40 (SV40)를 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 다른 적합한 포유동물 프로모터는 이종 포유동물 프로모터, 예를 들어, 열-충격 프로모터 및 액틴 프로모터를 포함한다.

[0192] 관심대상이 될 수 있는 추가 프로모터에는 다음을 포함하나, 이에 국한되지 않는다: SV40 초기 프로모터 (Benoist and Chambon, 1981, *Nature* 290:304-310); CMV 프로모터 (Thornsen 등, 1984, *Proc. Natl. Acad. U.S.A.* 81:659-663); 라우스 육종 바이러스의 3' 긴 말단 반복부 안에 포함된 프로모터 (Yamamoto 등, 1980, *Cell* 22:787-797); 헤르페스 티미딘 키나아제 프로모터 (Wagner 등, 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78:1444-1445); 메탈로티오닌 유전자의 프로모터 및 조절 서열 Prinster 등, 1982, *Nature* 296:39-42); 그리고 원핵 프로모터, 이를 테면 베타-락타마제 프로모터 (Villa-Kamaroff 등, 1978, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 75:3727-3731); 또는 tac 프로모터 (DeBoer 등, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 80:21-25). 유전자 삽입 동물에서 이용되었으며, 조직 특이성을 나타내는 다음의 동물 전사 조절 영역이 또한 관심 대상이다: 췌장 선포 세포에서 활성이 있는 엘라스타제 I 유전자 조절 영역 (Swift 등, 1984, *Cell* 38:639-646; Ornitz 등, 1986, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 50:399-409; MacDonald, 1987, *Hepatology* 7:425-515); 췌장 베타 세포에서 활성이 있는 인슐린 유전자 조절 영역 (Hanahan, 1985, *Nature* 315:115-122); 림프 세포에서 활성이 있는 면역글로불린 유전자 조절 영역 (Grosschedl 등, 1984, *Cell* 38:647-658; Adames 등, 1985, *Nature* 318:533-538; Alexander 등, 1987, *Mol. Cell. Biol.* 7:1436-1444); 고환, 유방, 림프 및 비만 세포에서 활성이 있는 마우스 유방 종양 바이러스 조절 영역 (Leder 등, 1986, *세포* 45:485-495); 간에서 활성이 있는 알부민 유전자 조절 영역 (Pinkert 등, 1987, *Genes and Devel.* 1 :268-276); 간에서 활성이 있는 알파-페토-단백질 유전자 조절 영역(Krumlauf 등, 1985, *Mol. Cell . Biol.* 5:1639-1648; Hammer 등, 1987, *Science* 253:53-58); 간에서 활성이 있는 알파 1-항트립신 유전자 조절 영역(Kelsey 등, 1987, *Genes and Devel.* 1:161-171); 골수 세포에서 활성이 있는 베타-글로빈 유전자 조절 영역(Mogram 등, 1985, *Nature* 315:338-340; Kollias 등, 1986, *Cell* 46:89-94); 뇌에서 희돌기교 세포에서 활성이 있는 미엘린 염기성 단백질 유전자 조절 영역 (Readhead 등, 1987, *Cell* 48:703-712); 골근에서 활성이 있는 미오신 경쇄-2 유전자 조절 영역(Sani, 1985, *Nature* 314:283-286); 그리고 해마에서 활성이 있는 성선자극 방출 호르몬 유전자 조절 영역(Mason 등, 1986, *Science* 234:1372-1378).

[0193] 고등 진핵 생물에 의한 전사를 증가시키기 위해 인핸서 서열을 벡터에 삽입할 수 있다. 인핸서는 전사를 증가시키는 프로모터에 작용하는 약 10-300 bp 길이의 DNA의 시스(cis)-작용 요소이다. 인핸서는 상대적으로 배향 및 위치 독립적이며, 전사 단위의 5 '및 3' 위치에서 발견되었다. 포유동물 유전자로부터 이용가능한 몇 가지 인핸서 서열 (예를 들어, 글로빈, 엘라스타제, 알부민, 알파-페토-단백질 및 인슐린)이 공지되어 있다. 그러나, 전형적으로, 바이러스의 인핸서가 이용된다. 당분야에 공지된 SV40 인핸서, 사이토메갈로바이러스 초기 프로모터 인핸서, 폴리오마 인핸서, 및 아데노바이러스 인핸서는 진핵 프로모터의 활성화를 위한 예시적인 강화 요소이다. 인핸서는 암호화 서열에 대해 5' 또는 3' 벡터 중 어느 하나에 위치할 수 있지만, 전형적으로 프로모터로부터 5' 부위에 위치한다. IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 또는 중쇄 및/또는 경쇄의 세포외 분비를 촉진하기 위하여, 적절한 천연 또는 이종 신호 서열 (리더 서열 또는 신호 펩티드)을 암호화하는 서열이 발현 벡터에 혼입될 수 있다. 신호 펩티드 또는 리더의 선택은 단백질이 생산되는 숙주 세포의 유형에 의존하고, 이종 신호 서열은 천연 신호 서열을 대체할 수 있다. 포유동물 숙주 세포에서 기능을 하는 신호 펩티드의 예는 다음을 포함한다: US 특허 번호 4,965,195에서 설명된 인터류킨-7 (IL-7)에 대한 신호 서열; Cosman 등, 1984, *Nature* 312:768에서 설명된 인터류킨-2 수용체에 대한 신호 서열; EP 특허 번호 0367 566에서 설명된 인터류킨-4 수용체 신호서열; U.S. 특허 번호 4,968,607에서 설명된 유형 I 인터류킨-1 수용체 신호 펩티드; EP 특허번호 0 460 846에서 설명된 유형 II 인터류킨-1 수용체 신호 펩티드. 한 구현예에서, 본 발명의 IL-2 뮤테인 Fc-융합체는 도 24에서 설명된 바와 같은 리더 서열을 포함한다.

[0194] 상기 벡터는 이 벡터가 숙주 세포 게놈에 통합될 때 발현을 촉진시키는 하나 이상의 요소를 포함할 수 있다. 실시예는 EASE 요소 (Aldrich 등, 2003 *Biotechnol Prog.* 19:1433-38) 및 매트릭스 부착 영역 (MAR)을 포함한다. MARs는 염색질의 구조적 구성을 매개하고, 통합된 벡터를 "위치(position)"효과로부터 격리시킬 수 있다. 따라서, 벡터가 무변성 형질전환체를 만드는데 사용될 때, MAR은 특히 유용하다. 천연 및 합성 MAR-함유 핵산은 당분야에 공지되어 있는데, *가령*, U.S. 특허 번호 6,239,328; 7,326,567; 6,177,612; 6,388,066; 6,245,974; 7,259,010; 6,037,525; 7,422,874; 7,129,062 참고.

[0195] 본 발명의 발현 벡터는 시판중인 벡터와 같은 출발 벡터로부터 작제될 수 있다. 이러한 벡터는 원하는 모든 인접 서열을 함유하거나, 또는 함유하지 않을 수 있다. 본원에 기재된 하나 이상의 인접 서열이 벡터 내에 이미

존재하지 않는 경우, 이들은 개별적으로 수득되고, 벡터 내로 연결될 수 있다. 인접 서열의 각각을 수득하기 위해 사용되는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0196] 벡터가 작제된 후, IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 또는 항-IL-2 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 핵산 분자는 벡터의 적합한 위치로 삽입되고, 완성된 벡터는 증폭 및/또는 폴리펩티드 발현을 위해 적합한 숙주 세포에 삽입될 수 있다. 선택된 숙주 세포 안으로 발현 벡터의 형질변환은 형질감염, 감염, 칼슘 포스페이트 공-침전, 전기천공법, 마이크로인젝션, 리포펙션, DEAE-덱스트란 매개된 형질감염 또는 다른 공지된 기술을 포함하는 잘 알려진 방법에 의해 수행될 수 있다. 선택된 방법은 부분적으로는 사용될 숙주 세포 유형에 대한 함수일 것이다. 이들 방법 및 다른 적합한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어, Sambrook 등, 2001, *상기*에 기재되어 있다.

[0197] 숙주 세포가 적절한 조건하에 배양될 때, IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체, 또는 항-IL-2 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 합성하고, 이는 추후 배양 배지로부터(숙주 세포가 이를 배지로 분비하는 경우) 수집하거나, 또는 그것을 생산하는 숙주 세포로부터 직접 (분비되지 않은 경우) 수집할 수 있다. 적절한 숙주 세포의 선택은 원하는 발현 수준, 활성 (예를 들어, 글리코실화 또는 인산화)에 바람직하거나 필요한 폴리펩티드 변형 및 생물학적 활성 분자로 용이한 폴딩(folding)과 같은 다양한 인자에 좌우될 것이다. 숙주 세포는 진핵 또는 원핵 세포일 수 있다.

[0198] 발현을 위한 숙주로서 이용가능한 포유 동물 세포주는 당업계에 공지되어 있고, American Type Culture Collection(ATCC)으로부터 입수할 수 있는 불멸화된 세포주 및 당업계에 공지된 발현 시스템에서 사용되는 임의의 세포주들이 본 발명의 재조합 폴리펩티드를 제조하는데 사용될 수 있다. 일반적으로, 숙주 세포는 원하는 IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합체 또는 항-IL-2 항체를 암호화하는 DNA를 포함하는 재조합 발현 벡터에 의해 형질변환된다. 사용될 수 있는 숙주 세포는 원핵 생물, 효모 또는 고등 진핵 세포이다. 원핵 생물은 그람 음성균 또는 그람 양성균, 예를 들면 *이.콜라이(E. coli)* 또는 간균(bacilli)을 포함한다. 고등 진핵 세포는 곤충 세포 및 포유 동물 기원의 확립된 세포주를 포함한다. 적합한 포유동물 숙주 세포주의 예로는 원숭이 신장 세포의 COS-7 계통(ATCC CRL 1651) (Gluzman 등, 1981, Cell 23:175), L 세포, 293 세포, C127 세포, 3T3 세포(ATCC CCL 163), 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, 또는 이들의 유도체, 가령, 무혈청-배지에서 성장된 이를 테면 Veggie CHO 및 관련된 세포주 (Rasmussen 등, 1998, *Cytotechnology* 28: 31), HeLa 세포, BHK (ATCC CRL 10) 세포주, 그리고 McMahan 등, 1991, EMBO J. 10: 2821에서 설명된 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포주 CVI (ATCC CCL 70)으로부터 유도된 CVI/EBNA 세포주, 인간 배아 신장 세포, 이를 테면 293, 293 EBNA 또는 MSR 293, 인간 상피 A431 세포, 인간 Colo205 세포, 다른 형질변환된 영장류 세포주, 정상적인 이배체 세포, 일차 조직, 일차 이식물, HL-60, U937, HaK 또는 Jurkat 세포의 시험관 배양으로부터 유도된 세포 균주를 포함한다. 임의선택적으로, 포유동물 세포주, 이를 테면 HepG2/3B, KB, NIH 3T3 또는 S49는 다양한 신호전달 또는 리포터 분석에서 폴리펩티드를 이용할 때, 이 폴리펩티드의 발현을 위하여 이용될 수 있다.

[0199] 대안으로, 효모와 같은 하등 진핵 생물, 또는 박테리아와 같은 원핵 생물에서 폴리펩티드를 생산하는 것이 가능하다. 적절한 효모는 사카로미세스 세레비시에(Saccharomyces cerevisiae), 쉬코사카로미세스 폼베(Schizosaccharomyces pombe), 클루베르미세스 균주(Kluyveromyces strains), 칸디다(Candida), 또는 이종 폴리펩티드를 발현시킬 수 있는 임의의 효모 균주를 포함한다. 적합한 박테리아 균주는 이.콜라이, 바실러스 서브틸리스(Bacillus subtilis), 살모넬라 티피뮤리움(Salmonella typhimurium) 또는 이종 폴리펩티드를 발현시킬 수 있는 임의의 박테리아 균주를 포함한다. 폴리펩티드가 효모 또는 박테리아에서 제조되는 경우, 기능을 하는 폴리펩티드를 수득하기 위해, 예를 들어 적절한 부위의 인산화 또는 글리코실화에 의해 그 내부에서 생성된 폴리펩티드를 변형시키는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 공유 결합은 공지된 화학적 또는 효소적 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0200] 폴리펩티드는 또한 본 발명의 단리된 핵산을 하나 이상의 곤충 발현 벡터에서 적절한 제어 서열에 작동 가능하게 연결시키고, 곤충 발현 시스템을 사용하여 제조할 수 있다. 베큘로바이러스/곤충 세포 발현 시스템을 위한 재료 및 방법은 키트 형태로 시판되는 것을 이용할 수 있는데, 가령, Invitrogen, San Diego, Calif., U.S.A. (MaxBac® 키트), 그리고 이러한 방법은 Summers and Smith, Texas Agricultural Experiment Station Bulletin No. 1555 (1987), 및 Luckow and Summers, *Bio/Technology* 6:47 (1988)에서 설명된 바와 같이 당분야에 잘 공지되어 있다. 무-세포(cell-free) 해독 시스템은 또한 본원에 개시된 핵산 작제물로부터 유도된 RNA를 사용하여 폴리펩티드를 생산하는데 사용될 수 있다. 세균, 진균, 효모 및 포유동물 세포 숙주와 함께 사용하는데 적절한 클로닝 및 발현 벡터가 Pouwels 등, (*Cloning Vectors: A Laboratory Manual*, Elsevier, New York, 1985)에 기재되어 있다. 적어도 하나의 발현 조절 서열에 바람직하게는 작동가능하게 연결된 본 발명의 단리된 핵산을 포

함하는 숙주 세포는 "재조합 숙주 세포"이다.

[0201] 특정 측면에 있어서, 본 발명은 T 조절 세포를 우선적으로 자극하고, D20E, D20G, D20W, D84A, D84S, H16D, H16G, H16K, H16R, H16T, H16V, I92K, I92R, L12K, L19D, L19N, L19T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, 및/또는 V91S 치환을 포함하며, 그리고 서열번호:1에 제시된 아미노산 서열에 대하여 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 인간 IL-2 뮤테인을 암호화하는 단리된 핵산을 포함한다.

[0202] 또한, 본원에 기재된 임의의 예시적인 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질을 암호화하는 단리된 핵산이 또한 포함된다. 바람직한 구현예들에서, 상기 항체의 Fc 부분과 상기 인간 IL-2 뮤테인은 상기 Fc 영역과 상기 IL-2 뮤테인 사이에 암호화된 링커를 임의선택적으로 가진, 단일 개방형 판독 프레임 안에 암호화된다.

[0203] 또 다른 측면에서, 프로모터에 작동가능하게 연결된 IL-2 뮤테인-또는 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질-암호화 핵산을 포함하는 발현 벡터를 본 명세서에서 제공한다.

[0204] 또 다른 측면에서, IL-2 뮤테인, IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질, 또는 항-IL-2 항체를 암호화하는 단리된 핵산을 포함하는 숙주 세포를 본 명세서에서 제공한다. 상기 숙주 세포은 원핵 세포, 이를 테면 이.콜라이(*E. coli*)이거나 또는 진핵 세포, 이를 테면 포유동물 세포일 수 있다. 특정 구현예들에 있어서 상기 숙주 세포는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포주이다.

[0205] 또 다른 측면에서, 인간 IL-2 뮤테인을 제조하는 방법들을 본 명세서에서 제공한다. 이 방법은 프로모터에 작동가능하게 연결된 인간 IL-2 뮤테인이 발현되는 조건하에 숙주 세포를 배양하는 것을 포함한다. 후속적으로, 상기 인간 IL-2 뮤테인은 상기 배양물로부터 수거된다. 상기 IL-2 뮤테인은 배양 배지 및/또는 숙주 세포 용해물로부터 수거될 수 있다.

[0206] 또 다른 측면에서, 인간 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질을 제조하는 방법을 본 명세서에서 제공한다. 이 방법은 프로모터에 작동가능하게 연결된 인간 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질이 발현되는 조건하에 숙주 세포를 배양하는 것을 포함한다. 후속적으로, 상기 인간 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질은 상기 배양물로부터 수거된다. 상기 인간 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질은 배양 배지 및/또는 숙주 세포 용해물로부터 수거될 수 있다

[0207] 또 다른 측면에서, 항-IL-2 항체를 제조하는 방법들을 본 명세서에서 제공한다. 이 방법은 프로모터에 작동가능하게 연결된 항-IL-2 항체의 중쇄 및 경쇄가 발현되는 조건하에 숙주 세포를 배양하는 것을 포함한다. 후속적으로, 상기 항-IL-2 항체는 상기 배양물로부터 수거된다. 상기 항-IL-2 항체는 배양 배지 및/또는 숙주 세포 용해물로부터 수거될 수 있다.

[0208] **약학 조성물**

[0209] 일부 구현예들에서, 본 발명은 약학적으로 효과적인 희석제, 운반체, 가용화제, 유화제, 보존제, 및/또는 어쥬번트와 함께, 치료적 유효량의 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정 구현예들에 있어서 상기 IL-2 뮤테인은 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질 안에 속한다. 본 발명의 약학 조성물은 액체, 동결 및 동결 건조 조성물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0210] 바람직하게는, 제형 물질은 사용되는 투여량 및 농도에서 수령자에게 무독성이다. 특이적 구현예들에 있어서, 치료적 유효량의 IL-2 뮤테인 함유 치료요법적 분자, 이를 테면, IL-2 뮤테인 Fc-융합체를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0211] 특정 구현예들에 있어서, 상기 약학 조성물은 예를 들어 pH, 삼투압, 점도, 투명도, 색, 등장성, 냄새, 무균성, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 조성물의 흡착 또는 침투를 변경, 유지 또는 보존하기 위한 제형 물질을 함유할 수 있다. 이러한 구현예들에 있어서, 적합한 제형 물질은 다음을 포함하나, 이에 국한되지 않는다: 아미노산 (이를 테면 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌, 프롤린, 또는 리신); 항미생물제; 항산화제 (이를 테면 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산 수소나트륨); 완충액 (이를 테면, 붕산염, 중탄산염, Tris-HCl, 구연산염, 인산염 또는 다른 유기산); 벌킹제(bulking agents) (이를 테면, 만니톨 또는 글리신); 킬레이트제 (이를 테면, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)); 복합체형성 물질 (이를 테면, 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-시클로덱스트린 또는 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린); 충전제; 모노사카라이드; 디사카라이드; 및 기타 탄수화물 (이를 테면, 포도당, 만노스 또는 덱스트린); 단백질 (이를 테면, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 발색제, 풍미제 및 희석제; 친수성 폴리머 (이를 테면 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩티드; 염-형성 반대이온 (이를 테면, 나트륨); 보존제 (이를 테면, 벤잘코늄 클로라이드, 벤조산, 살리실산, 티메르솔, 페에틸

알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소); 용매(이를 테면, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알코올 (이를 테면, 만니톨 또는 솔비톨); 현탁제; 계면활성제 또는 습윤제(이를 테면, 플로닉스, PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트, 이를 테면 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 틸옥사팔); 안정성 강화제(이를 테면, 슈크로스 또는 솔비톨); 강장성 강화제 (이를 테면, 알칼리 금속할로겐화물, 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화 칼륨, 만니톨 솔비톨); 운반 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약학 어쥬번트. REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18" Edition, (A. R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company 참고.

[0212] 특정 구현예들에 있어서, 최적의 약학 조성물은 예를 들어 의도된 투여 경로, 전달 형식 및 목적하는 투여량에 따라 당업자에 의해 결정될 것이다. 예를 들면, 상기 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES 참고. 특정 구현예들에 있어서, 이러한 조성물은 본 발명의 항원 결합 단백질의 물리적 상태, 안정성, 생체내 방출 속도 및 *생체내* 제거율에 영향을 줄 수 있다. 특정 구현예들에 있어서, 약학 조성물 중 1 차 비히클 또는 운반체는 수성 또는 비-수성일 수 있다. 예를 들면, 적합한 비히클 또는 운반체는 주사용 물, 생리 식염수 용액 또는 인공 뇌척수액 일 수 있으며, 비경구(parenteral) 투여용 조성물에서 흔히 보충되는 다른 물질이 보충될 수 있다. 중성 완충 식염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 염수는 추가의 예시적인 비히클이다. 특이적 구현예들에 있어서, 약학 조성물은 약 pH 7.0-8.5의 트리스 완충액, 또는 약 pH 4.0-5.5의 아세테이트 완충액을 포함하고, 그리고 솔비톨 또는 이의 적절한 대체물을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 특정 구현예들에 있어서, Il-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체 조성물은 원하는 정도의 순도를 갖는 선택된 조성물을 동결 건조 케이크 또는 수용액 형태의 임의의 제형 제제 (REMINGTON 'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 상기 참조)와 혼합함으로써 저장용으로 제조될 수 있다 . 더욱이, 특정 구현예들에 있어서 상기 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체 산물은 슈크로스와 같은 적절한 부형제를 사용하여 동결 건조물로서 제형화될 수 있다.

[0213] 본 발명의 약학 조성물은 비경구 운반용으로 선택될 수 있다. 대안으로, 상기 조성물은 흡입용으로 또는 소화관을 통한 전달용으로, 예를 들어 경구로 선택될 수 있다. 이러한 약학적으로 허용 가능한 조성물의 제조는 당업계의 기술 범위 내에 있다. 제형 성분은 바람직하게는 투여 부위에서 수용 가능한 농도로 존재한다. 특정 구현예들에 있어서, 완충액은 조성물을 생리학적 pH 또는 약간 낮은 pH, 전형적으로 약 5 내지 약 8의 pH 범위 내에서 유지시키는데 사용된다.

[0214] 비경구 투여가 고려되는 경우, 본 발명에서 사용하기 위한 치료학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 비히클 안에 원하는 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체 조성물을 포함하는 비-발열성, 비경구로 허용되는 수용액의 형태로 제공될 수 있다. 비경구 주사에 특히 적합한 비히클은 멸균 증류수로써, 이 안에서 뮤테인 또는 항-IL-2 항체 조성물이 적절히 보존된 멸균, 등장액으로서 제제화된다. 특정 구현예들에 있어서, 제조는 산물의 제어된 또는 지속적인 방출을 제공할 수 있는 주사가능한 미소구, 생체-침식성 입자, 폴리머 화합물 (예: 폴리락트산 또는 폴리글리콜 산), 비드 또는 리포솜과 같은 제제로 원하는 분자를 제형화하는 것을 포함하고, 이것은 데포우 (depot) 주사를 통해 전달될 수 있다. 특정 구현예들에 있어서, 히알루론산은 순환계에서 지속 시간을 촉진시키는 효과를 갖고 있어, 또한 사용될 수 있다. 특정 구현예들에 있어서, 이식가능한 약물 운반 장치를 이용하여 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체 조성물을 도입시킬 수 있다.

[0215] 서방형 제형 또는 제어된 제형에 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체 조성물을 포함하는 제제를 포함하는 추가의 약학 조성물은 당업자에게 명백할 것이다. 리포좀 운반체, 생체-침식성 미립자 또는 다공성 비드 및 데포우 주사과 같은 다양한 다른 지속적-전달 또는 제어된-전달 수단을 제형 화하기 위한 기술 또한 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들면, 약학 조성물의 운반을 위한 다공성 폴리머 미소입자의 제어 방출을 기술하는 국제 특허 출원 번호 PCT/US93/00829를 참고하며, 이는 참고자료에 편입된다. 서방성 제제는 필름 또는 마이크로캡슐과 같은 성형 제품의 형태로 반투과성 폴리머 매트릭스를 포함할 수 있다. 지속적 방출 매트릭스는 폴리에스테르, 하이드로겔, 폴리락티드 (U.S. 특허 3,773,919 및 EP 출원 공개 번호 EP 058481에서 기술됨, 이들 각각은 참고자료에 편입됨), L-글루타민산 및 감마 에틸-L-글루탐산염의 코폴리머 (Sidman 등, 1983, Biopolymers 2:547-556), 폴리 (2-히드록시에틸-메타크릴레이트) (Langer 등, 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277 및 Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105), 에틸렌 비닐 아세테이트 (Langer 등, 1981, 상기) 또는 폴리-D(-)-3-히드록시부틸산 (EP 출원 공개 번호 EP 133,988)를 포함할 수 있다. 지속형 방출 조성물은 당분야에 공지된 임의의 몇 가지 방법에 의해 만들어질 수 있는 리포좀을 또한 포함할 수 있다. 가령, Eppstein 등, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688-3692; EP 출원 공개 번호 EP 036,676; EP 088,046 및 EP 143,949 참고하며, 이들은 참고자료에 편입된다.

[0216] *생체 내* 투여용 약학 조성물은 전형적으로 멸균 제제로서 제공된다. 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 살균될 수

있다. 조성물이 동결 건조될 때, 이 방법을 사용하는 멸균은 동결 건조 및 재구성 전 또는 후에 수행될 수 있다. 비경구 투여용 조성물은 동결 건조 된 형태 또는 용액으로 저장될 수있다. 비경구 조성물은 일반적으로 멸균된 접촉 포트, 예를 들어 피하 주사 바늘에 의해 관통할 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 주머니 또는 바이알을 갖는 용기 안에 배치된다.

[0217] 본 발명의 한 측면은 약학 조성물로서 사용될 수 있는 자가-완충 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체 제제를 포함하며, 이는 국제 특허 출원 WO 06138181A2 (PCT/US2006/022599)에서 설명되며, 이 출원은 전문이 참고자료에 편입된다.

[0218] 논의된 바와 같이, 특정 구현예들은 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체 조성물, 특히, 상기 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체 조성물에 추가하여, 하나 이상의 부형제, 이를 테면 본 명세서의 이 단락 또는 도처에서 설명된 것들을 포함하는 약학 I1-2 뮤테인 Fc-융합 단백질을 제공한다. 부형제는 점도의 조절과 같은 제제의 물리적, 화학적 또는 생물학적 성질을 조절하는 것과 이러한 제제의 유효성을 개선시키고, 예를 들어 제조, 선적, 보관, 사용 전 준비, 투여 및 그 이후에 발생하는 스트레스로 인한 분해 및 부패에 대항하여 이러한 제제 및 공정을 안정화시키는 본 발명의 공정과 같은 다양한 목적으로 본 발명에서 이용될 수 있다.

[0219] 이와 관련하여 유용한 단백질 안정화 및 제제 물질 및 방법에 대한 다양한 설명이 제공되며, 이를테면 Arakawa 등, "Solvent interactions in pharmaceutical formulations," Pharm Res. 8(3): 285-91 (1991); Kendrick et al., "Physical stabilization of proteins in aqueous solution," in: RATIONAL DESIGN OF STABLE PROTEIN FORMULATIONS: THEORY AND PRACTICE, Carpenter and Manning, eds. Pharmaceutical Biotechnology. 13: 61-84 (2002), and Randolph et al., "Surfactant-protein interactions," Pharm Biotechnol. 13: 159-75 (2002)," Pharm Biotechnol. 13: 159-75 (2002), 이들 각각은 본원에 전문이 참고자료에 편입되며, 구체적으로, 본 발명에 따른 자가-완충 단백질 제형에 대한 동일한 부형제 및 그의 공정에 관련된 부분, 구체적으로 동물 및/또는 인간의 의학용도로써 단백질 의약품에 관련된 부분이 참고자료에 편입된다.

[0220] 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 염은 예를 들면, 제제의 이온 강도 및/또는 등장성을 조절하기 위해, 및/또는 조성물의 단백질 또는 다른 성분의 용해도 및/또는 물리적 안정성을 개선시키기 위해 사용될 수 있다.

[0221] 잘 알려진 바와 같이, 이온은 단백질 표면의 하전된 잔기에 결합하고, 단백질의 하전된 극성기들을 차폐하고, 그리고 정전기 상호 작용의 강도, 인력 및 척력 상호 작용을 줄임으로써 단백질의 원래 상태를 안정화시킬 수 있다. 이온은 또한 단백질의 변성된 펩티드 결합 (-CONH)에 특히 결합함으로써, 단백질의 변성된 상태를 안정화시킬 수 있다. 더욱이, 단백질에서 하전된 그리고 극성기들과의 이온 상호 작용은 또한 분자간 정전기 상호작용을 감소시킬 수 있으며, 이로써 단백질 응집 및 불용성을 예방 또는 감소시킬 수 있다.

[0222] 이온 종은 단백질에 미치는 영향은 상당히 상이하다. 본 발명에 따른 약학 조성물을 제제화하는데 사용될 수 있는 단백질에 대한 다수의 범주별 순위 및 이온 효과가 개발되었다. 한 예로 Hofmeister 시리즈가 있는데, 이 시리즈는 이온성 및 극성 비-이온성 용질이 용액 내 단백질의 구조 안정성에 미치는 영향으로 평가한다. 안정화 용질은 "코스모트로피 (kosmotropic)"라고 부른다. 불안정한 용질은 "카오트로픽 (chaotropic)"이라고 부른다. 코스모트로피는 일반적으로 용액으로부터 단백질을 침전시키기 위해("솔팅-아웃") 고농도 (예를 들어, > 1 몰 암모늄 설페이트)로 사용된다. 카오트로픽은 일반적으로 단백질을 변성 및/또는 용해시키기 위해("솔팅-인") 사용된다. "솔트-인" 및 "솔트-아웃"에 대한 이온의 상대적인 효과는 Hofmeister 시리즈에서 이들 이온의 위치로 정의된다.

[0223] 유리(free) 아미노산은 벌크화제, 안정화제 및 항산화제 뿐만 아니라, 기타 표준 용도로서 본 발명의 다양한 구현예에 따라 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체 제제에 사용될 수 있다. 리신, 프롤린, 세린, 및 알라닌이 제형에서 단백질을 안정화시키는데 이용될 수 있다. 글리신은 정확한 케이크(cake) 구조 및 특성을 확보하기 위해 동결 건조에 유용하다. 아르기닌은 액체 및 동결 건조 제형 모두에서 단백질 응집을 억제하는데 유용할 수 있다. 메티오닌은 항산화제로서 유용하다.

[0224] 폴리올은 당, 예를 들어 만니톨, 슈크로스 및 솔비톨 및 글리세롤 및 프로필렌 글리콜과 같은 다가 알코올 및 본원에서의 논의를 위해 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및 관련 물질을 포함한다. 폴리올은 코스모트로피성이다. 이들 폴리올은 물리적 및 화학적 분해 과정에서 단백질을 보호하기 위해 액체 및 동결 건조 제제 모두에서 유용한 안정화제이다. 폴리올은 또한 제형의 긴장도를 조절하는데 유용하다.

[0225] 본 발명의 선택된 구현예에서 유용한 폴리올 중에 만니톨이 있는데, 이는 동결 건조 제형에서 케이크의 구조적 안정성을 보장하는데 일반적으로 사용된다. 이것은 케이크에 대한 구조적 안정성을 보장한다. 그것은 일반적으

로 동결건조보호제(lyoprotectant), 예를 들어 슈크로즈와 함께 사용된다. 솔비톨과 슈크로즈는 제조 과정에서 운반 중 또는 벌크 제조 중에 동결-해동 응력을 방지하기 위해 장력을 조절하고, 안정제로 선호하는 물질중 하나이다. 포도당 및 락토오스와 같은 환원당 (유리 알데히드 또는 케톤기를 포함)은 표면 리신 및 아르기닌 잔기를 글리코실화할 수 있다. 따라서, 이들은 일반적으로 본 발명에 사용하기에 바람직한 폴리올은 아니다. 또한, 이러한 반응을 형성하는 당, 예컨대 산성 조건하에 프락토스와 포도당으로 가수 분해되고, 결과적으로 글리코실화를 일으키는 슈크로즈는 또한 이와 관련하여 본 발명의 바람직한 폴리올은 아니다. PEG는 단백질을 안정화시키고, 동결 방지제로서 유용하며, 이와 관련하여 본 발명에서 사용될 수 있다.

[0226] IL-2 뮤테인 및/또는 항-IL-2 항체 제형의 구현예들은 계면활성제를 더 포함한다. 단백질 분자는 공기-액체, 고체-액체 및 액체-액체 계면에서 표면에서의 흡착 및 변성 및 그에 따른 응집에 민감할 수 있다. 이러한 효과는 일반적으로 단백질 농도에 반비례한다. 이러한 유해한 상호작용은 일반적으로 단백질 농도와 반비례하며, 일반적으로 제품의 선적 및 취급 과정에서 발생하는 물리적 흔들림에 의해 악화된다.

[0227] 계면 활성제는 일상적으로 표면 흡착을 방지, 최소화 또는 감소시키는데 사용된다. 이와 관련하여 본 발명의 유용한 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 소르비탄 폴리에톡실레이트의 다른 지방산 에스테르 및 폴옥사머 188을 포함한다.

[0228] 계면 활성제는 또한 단백질 구조 안정성을 제어하는데 일반적으로 사용된다. 이 점에서 계면활성제의 사용은 특정 계면활성제가 전형적으로 일부 단백질을 안정화시키고, 다른 단백질을 불안정하게할 것이기 때문에 단백질-특이적이다.

[0229] 폴리소르베이트는 산화 분해가 일어나기 쉽고, 대개 공급될 때 단백질 잔기의 측쇄, 특히 메티오닌의 산화를 일으키는 충분한 양의 과산화물을 함유하고 있다. 결과적으로, 폴리소르베이트는 신중하게 사용해야 하며, 사용하는 경우 최저 유효 농도로 사용해야 한다. 이와 관련하여, 폴리소르베이트는 부형제의 경우 최저 유효 농도로 사용되어야 한다는 일반적인 규칙을 예시한다.

[0230] IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체 제형의 구현예들은 하나 이상의 항산화제를 더 포함한다. 대기 산소 및 온도를 적절한 수준으로 유지하고, 빛에 노출되는 것을 피함으로써 약학 제제에서 단백질의 유해한 산화는 어느 정도 예방할 수 있다. 산화방지제 부형제는 단백질의 산화 분해를 방지하기 위해 사용될 수 있다. 이와 관련하여 유용한 항산화제 중에는 환원제, 산소/자유-라디칼 소거제 및 킬레이트제가 있다. 본 발명에 따른 치료용 단백질 제제에 사용하기 위한 항산화제는 바람직하게는 수용성이고, 제품의 유효 기간 내내 그 활성을 유지한다. EDTA는 이와 관련하여 본 발명에 따라 바람직한 항산화제이다.

[0231] 항산화제는 단백질을 분해할 수 있다. 예를 들어, 특히 글루타티온과 같은 환원제는 분자 내 이황화 연쇄를 파괴시킬 수 있다. 따라서, 본 발명에서 사용하기 위하여 무엇보다도 제제 내에서 단백질을 손상시킬 가능성을 제거하거나 충분히 감소시키는 항산화제가 선택된다.

[0232] 본 발명에 따른 제제는 단백질 배위 착물을 형성하는데 필요한 단백질 공-인자(co-factor)인 금속 이온을 포함할 수 있는데, 이를 테면, 특정 인슐린 현탁액을 형성시키는데 필요한 아연을 포함할 수 있다. 금속 이온은 단백질을 분해하는 일부 과정을 또한 억제할 수 있다. 그러나, 금속 이온은 단백질을 분해하는 물리적 및 화학적 과정을 또한 촉매한다.

[0233] 마그네슘 이온 (10-120 mM)은 아스파르트산이 이소아스파르트 산으로 되는 이성질화를 억제하는데 사용될 수 있다. Ca^{+2} 이온 (최대 100 mM)은 인간 데옥시리보뉴클레아제의 안정성을 증가시킬 수 있다. 그러나, Mg^{+2}, Mn^{+2}, 및 Zn^{+2}은 rhDNase를 탈안정화시킬 수 있다. 유사하게, Ca^{+2} 및 Sr^{+2}은 Factor VIII를 안정화시킬 수 있고, 이것은 Mg^{+2}, Mn^{+2}와 Zn^{+2}, Cu^{+2}와 Fe^{+2}에 의해 탈안정화될 수 있으며, 이의 응집은 Al^{+3} 이온에 의해 증가될 수 있다.

[0234] IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체 제형의 구현예들은 하나 이상의 보존제를 더 포함할 수 있다. 보존제는 동일한 용기에서 1 회 이상의 추출이 필요한 다중-용량의 비경구 제형을 개발할 때 필요하다. 이들의 주요 기능은 미생물 성장을 억제시키고, 의약품의 유효 기간 또는 사용 기간 동안 제품의 무균 상태를 보장하는 것이다. 일반적으로 사용되는 보존제는 벤질알코올, 페놀 및 m-크레졸을 포함한다. 보존제는 소-분자 비경구용으로 오랫동안 사용되어 왔지만, 보존제가 포함된 단백질 제형의 개발은 어려울 수 있다. 보존제는 단백질에 대하여 불안정한 효과 (응집)를 거의 항상 가지고 있고, 이것이 다중-용량 단백질 제형에서의 사용을 제한하는 주요 요인이 되었다. 지금까지 대부분의 단백질 약물은 일회용으로만 만들어졌다. 그러나, 다중 투여 제형이 가능할 경우, 환자 편의성을 높이고, 그리고 시장성을 높일 수 있다는 장점이 있다. 인간 성장 호르몬 (hGH)이 좋은 예가 되는데,

보존된 제형의 개발로 인해 보다 편리하고 다중-사용 주사 펜 제시방식이 상용화되었다. hGH의 보존된 제형을 함유하는 최소 4가지 펜 장치가 현재 시장에서 사용 가능하다. Norditropin (액체, Novo Nordisk), Nutropin AQ (액체, Genentech) & Genotropin (동결건조된--이중 챔버 카트리지, Pharmacia & Upjohn)은 페놀을 함유하며, Somatrope (Eli Lilly)은 m-크레졸로 제형화된다.

[0235] 한 구현예에서, IL-2 뮤테인 또는 IL-2 뮤테인의 Fc-융합체, 이를 테면, 예를 들면, Fc.IL-2(H16T), Fc.IL-2(H16K), Fc.IL-2(H16R), Fc.IL-2(L19N), Fc.IL-2(L19D), Fc.IL-2(D20E), Fc.IL-2(D20G), Fc.IL-2(D20T), Fc.IL-2(N88D), Fc.IL-2(N88R), Fc.IL-2(N88S), Fc.IL-2(V91D), Fc.IL-2(V91G), Fc.IL-2(V91K), 또는 Fc.IL-2(V91S)은 10 mM L-글루탐산, 3.0% (w/v) L-프롤린, pH 5.2에서 10 mg/mL로 제형화된다. 또 다른 구현예에서, IL-2 뮤테인 또는 IL-2 뮤테인의 Fc-융합체, 이를 테면, 예를 들면, Fc.IL-2(H16T), Fc.IL-2(H16K), Fc.IL-2(H16R), Fc.IL-2(L19N), Fc.IL-2(L19D), Fc.IL-2(D20E), Fc.IL-2(D20G), Fc.IL-2(D20T), Fc.IL-2(N88D), Fc.IL-2(N88R), Fc.IL-2(N88S), Fc.IL-2(V91D), Fc.IL-2(V91G), Fc.IL-2(V91K), 또는 Fc.IL-2(V91S)는 10 mM KPi, 161 mM L-아르기닌, pH 7.6에서 제형화된다.

[0236] 보존된 제형의 제조 및 개발시 여러 측면을 고려할 필요가 있다. 약물 제품에서 효과적인 보존제 농도는 최적화되어야 한다. 단백질 안정성을 손상시키지 않으면서, 항-미생물 유효성을 부여하는 농도 범위를 갖는 투약 형태에서 주어진 방부제를 시험해야 한다.

[0237] 또 다른 측면에서, 본 발명은 동결건조된 제형 안에 IL-2 뮤테인, 항-IL-2 항체, 또는 IL-2 뮤테인의 Fc-융합체를 제공한다. 동결-건조 제품은 방부제없이 동결 건조되고, 사용시 보존제가 포함된 희석제로 재구성할 수 있다. 이렇게 함으로써, 보존제가 단백질과 접촉하는 시간을 단축시켜고, 관련된 안정성 위험을 현저히 최소화한다. 액체 제형의 경우, 보존 기간의 유효성과 안정성은 전체 제품 유효 기간 (약 18 개월에서 24 개월) 동안 유지되어야 한다. 주목해야할 중요한 점은 활성 약물 및 모든 부형제 성분을 포함하는 최종 제제에서 보존 효과가 입증되어야 한다는 것이다.

[0238] IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체 제형은 일반적으로 다른 무엇보다도 생물-이용성 및 지속성 범위와 함께, 투여를 위한 특정 경로 및 방법, 특이적 투여 투약형 및 투여 빈도, 특정 질환에 대한 특정 치료에 맞게 기획될 수 있다. 따라서, 제형은 구강으로, 귀로, 눈으로, 직장 및 질 내, 그리고 정맥 내 및 동맥 내 주사, 근육 내 주사 및 피하 주사를 포함하는 비경구 경로를 포함하나, 이에 국한되지 않는 임의의 적합한 경로에 의한 전달되도록 본 발명에 따라 설계될 수 있다.

[0239] 일단 약학 조성물이 제형화되면, 용액, 현탁액, 겔, 에멀젼, 고체, 결정 또는 탈수된 분말 또는 동결건조된 분말로서 멸균 바이알에 저장될 수 있다. 이러한 제형은 즉시 사용하는 형태, 또는 투여 전, 재구성되는 형태 (예를 들어, 동결건조된)로 저장될 수 있다. 본 발명은 단일-용량 투여 단위를 만들기 위한 키트를 제공한다. 본 발명의 키트는 건조된 단백질을 갖는 제 1 용기와 수성 제형을 갖는 제 2 용기를 각각 포함할 수 있다. 본 발명의 특정 구현예들에 있어서, 단일 및 다중-챔버를 갖는 사전-충전된 주사기 (예를 들어, 액체 주사기 및 라이오 주사기(lyosyringes))를 포함하는 키트가 제공된다.

[0240] 사용되는 IL-2 뮤테인-또는 항-IL-2 항체-함유하는 약학 조성물의 치료 유효량은 예를 들어, 치료적 배경 및 목적에 따라 달라질 것이다. 당업자는 치료를 위한 적절한 투여량 수준은 전달되는 분자, IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체가 사용되는 증상, 투여 경로, 그리고 환자의 체격 (체중, 신체 표면 또는 장기 크기) 및/또는 환자의 상태 (연령 및 전반적인 건강 상태)에 따라 달라질 수 있다는 것을 인지할 것이다. 특정 구현예들에 있어서, 임상의는 투여량을 적정하고, 최적의 치료 효과를 얻기 위해 투여 경로를 변경할 수 있다. 일반적인 투여량은 위에서 언급한 요인에 따라, 약 0.1 μg/kg 내지 최대 약 1 mg/kg의 범위에 있을 수 있다. 특이적 구현예들에 있어서, 투여량은 0.5 μg/kg 내지 최대 약 100 μg/kg 범위가 될 수 있으며, 임의선택적으로 2.5 μg/kg 내지 약 50 μg/kg 범위가 될 수 있다.

[0241] 치료요법적 유효량의 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체는 바람직하게는 질병 증상의 중증도의 감소, 질병 증상이 없는 기간의 빈도 또는 기간의 증가, 또는 질병으로 인한 손상 또는 장애를 예방한다.

[0242] 약학 조성물은 의료 기구를 이용하여 투여될 수 있다. 약학 조성물을 투여하기 위한 의료 기구의 예는 U.S. 특허 번호 4,475,196; 4,439,196; 4,447,224; 4,447, 233; 4,486,194; 4,487,603; 4,596,556; 4,790,824; 4,941,880; 5,064,413; 5,312,335; 5,312,335; 5,383,851; 및 5,399,163에서 공개되며, 이들 모두는 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

[0243] 한 구현예에서, 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0244] **자가면역 또는 염증성 장애의 치료 방법**

[0245] 특정 구현예들에 있어서, 본 발명의 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체는 자가면역 또는 염증성 장애를 치료하는데 이용된다. 바람직한 구현예들에서, IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질이 이용된다.

[0246] 본 명세서에서 공개된 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체로 특별히 치료가능한 장애는 다음을 포함하나, 이에 국한되지 않는다: 염증, 자가면역 질환, 아토피 질환, 부신생물 자가면역 질환, 연골 염증, 관절염, 류마티스성 관절염, 소아 관절염, 소아 류마티스성 관절염, 소아 소수관절(pauciarticular) 류마티스 관절염, 소아 다수관절(polyarticular) 류마티스 관절염, 전신성 소아 류마티스성 관절염, 소아 강직성 척추염, 소아 장병성(enteropathic) 관절염, 소아 반응성 관절염, 소아 라이타 증후군(Reiter's Syndrome), SEA 증후군 (혈청 반응음성, 골근부착부질환(Enthesopathy), 관절증 증후군), 소아 피부근염, 소아 건선성 관절염, 소아 경피증, 소아 전신 홍반 루푸스, 소아 혈관염, 소수관절 류마티스 관절염, 다수관절 류마티스 관절염, 전신성 개시 류마티스성 관절염, 강직성 척추염, 장병성 관절염, 반응성 관절염, 라이타 증후군, SEA 증후군 (혈청반응 음성, 골근부착부질환, 관절증 증후군), 피부근염, 건선성 관절염, 경피증, 혈관염, 척수염, 다척수염(polymyolitis), 피부근염, 다발동맥염, 웨그너(Wegener) 육아종증, 동맥염, 류마티스성 다발근통, 사르코이드증, 경화증, 원발담즙간경변증, 경화쓸개관염, 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 건선, 판상 건선(plaque psoriasis), 반점성 건성(guttate psoriasis), 간찰부 건선(inverse psoriasis), 농포 건선(pustular psoriasis), 홍피선 건선(erythrodermic psoriasis), 피부염, 아토피성 피부염, 죽상경화증, 루프스, 스틸 질환(Still's disease), 전신 홍반성 루프스(SLE), 중증근무력증, 염증성 장 질환(IBD), 크론병, 궤양성 대장염, 실리악병(celiac disease), 다발성 경화증 (MS), 천식, COPD, 부비동염, 폴립을 가진 부비동염, 호산구성 식도염, 호산구성 기관지염, 길랑-바레병(Guillain-Barre disease), I 형 진성 당뇨병, 갑상선염 (예컨대, 그레이브스병(Graves' disease)), 애디슨병(Addison's disease), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon),자가면역 간염, GVHD, 이식 거부, 신장 손상, C 형 간염-유발된 혈관염, 자연유산 및 이와 유사한 것들.

[0247] 바람직한 구현예들에서, 자가 면역 질환 또는 염증성 질환은 루푸스, 이식편-대-숙주 질환, C 형 간염 유발성 혈관염, I 형 진성 당뇨병, 다발성 경화증, 자연 유산, 아토피성 질환 및 염증성 장 질환이다.

[0248] 또 다른 구현예에서, 자가 면역 또는 염증성 장애를 가지고 있거나 발병 위험이 있는 환자는 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체 (예를 들어, 본원에서 설명된 IL-2 뮤테인 Fc-융합체와 같은 본원에 개시된 IL-2 뮤테인 또는 임의선택적으로 본원에서 설명된 유형의 Fc-융합 분자의 일부로써 당업계에 공지된 다른 IL-2 뮤테인 또는 야생형 IL-2)로 치료받고, 그리고 이 치료에 대한 환자의 반응을 모니터링한다. 모니터되는 환자의 반응은 치료에 대한 환자의 탐지가능하거나 측정가능한 반응, 그러한 반응의 조합일 수도 있다. 예를 들면, 반응은 환자의 생리 상태에서 변화, 예를 들면, 체온 또는 발열, 식욕, 발한, 두통, 메스꺼움, 피로, 허기, 갈증, 예민함 또는 이와 유사한 것일 수 있다. 대안으로, 반응은 환자로부터 취한 말초 혈액의 샘플에서 세포 유형 또는 유전자 산물 (예를 들어, 단백질, 펩티드 또는 핵산)의 양의 변화일 수 있다. 한 구현예에서, 환자가 치료에 대해 감지가능하거나 또는 측정가능한 반응을 나타내거나 또는 그러한 반응이 특정 임계 값을 초과하는 경우 환자의 치료 레지멘은 변경된다. 상기 변화는 투여 빈도의 감소 또는 증가, 또는 투여 당 투여되는 IL-2 뮤테인 또는 항-IL-2 항체의 양의 감소 또는 증가, 또는 투여가 없는 "쉬는 날"(즉, 명시된 기간 동안, 또는 치료 의사가 치료를 계속하기로 결정할 때까지, 또는 환자의 모니터링된 반응이 치료가 필요하다고 표시하거나 치료를 재개할 때까지 치료의 일시적 중단) 또는 치료를 종료할 수 있다. 한 구현예에서, 상기 반응은 환자의 체온이나 CRP 수준의 변화이다. 예를 들면, 상기 반응은 환자의 체온이 증가하거나 말초 혈액 샘플에서 CRP 수준의 증가, 또는 이 둘 모두가될 수 있다. 한 특정 구현예에서, 치료 과정 동안 환자의 체온이 적어도 0.1˚, 0.2˚, 0.3˚, 0.4˚, 0.5˚, 0.7˚, 1˚, 1.5˚, 2˚, 또는 2.5℃로 상승된다면, 환자의 치료를 줄이거나, 유예하거나, 또는 종료한다. 또 다른 특정 구현예에서, 치료 과정 동안 환자의 말초혈액 시료 안에 CRP의 농도가 적어도 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.7, 1, 1.5, 또는 2 mg/mL로 증가된다면, 환자의 치료를 줄이거나, 중단하거나, 또는 종료된다. 치료를 수정, 감소, 중단 또는 종료할지 여부를 결정할 때 모니터링되고, 이용될 수 있는 환자의 기타 반응은 모세혈관 누출 증후군 (저혈압 및 심혈관 불안정성)의 발달 또는 악화, 호중구 기능의 손상 (예를 들면, 감염이 발달되거나 또는 악화되거나 또는 탐지되는 경우), 혈소판 감소증, 혈전성 혈관병증, 주사 부위 반응, 혈관염 (C 형 간염 바이러스 혈관염과 같은), 또는 염증성 증상 또는 질환의 발달 또는 악화를 포함한다. 치료를 수정, 감소, 중단 또는 종료할지 여부를 결정할 때 모니터링되고, 이용될 수 있는 환자의 추가적인 반응으로는 NK 세포, Treg 세포, $FOXP3^{-}$CD4 T 세포, $FOXP3^{+}$ CD4 T 세포, FOXP3-CD8 T 세포, 또는 호산구 수의 증가가 포함된다. 이러한 세포 유형의 증가는 예를 들어, 다른 유형의 세포 또는 혈액 샘플의 세포와 비교하여, 말초 혈액 단위 당 세포 수의 증가 (예를 들어, 혈액 1 ml 당 세포의 증가로 표시됨) 또는 백분율의 증가로 탐지될 수 있다. 모

니터링할 수 있는 또 다른 환자 반응은 환자의 말초 혈액 샘플에서 $CD25^+$ 세포에서 세포 표면-결합된 IL-2 뮤테인 또는 항IL-2 항체 양의 증가이다.

[0249] **Treg 세포를 증식시키는 방법**

[0250] 상기 IL-2 뮤테인, 항-IL-2 항체, 또는 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질은 대상체 또는 시료 안 Treg 세포를 증식시키는데 이용될 수 있다. 비(non)-조절 T 세포에 대하여 Tregs 비율을 증가시키는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 상기 방법은 T 세포의 집단을 유효량의 인간 IL-2 뮤테인, 항-IL-2 항체 또는 IL-2 뮤테인 Fc-융합체에 접촉시키는 것을 포함한다. T 세포 집단 내의 CD3+FOXP3-세포 대 CD3+FOXP3-세포의 비율을 측정함으로써 상기 비율은 측정될 수 있다. 인간 혈액 내 전형적인 Treg 빈도는 전체 CD4+CD3+T 세포의 5-10 %이지만, 그러나, 상기 언급된 질병에서 이 비율은 더 낮거나 높을 수 있다. 바람직한 구현예들에서, Treg의 백분율은 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 200%, 적어도 300%, 적어도 400%, 적어도 500%, 적어도 600%, 적어도 700%, 적어도 800%, 적어도 900%, 또는 적어도 1000% 증가된다. Treg의 최대 증가 배수는 특정 질병에 따라 다를 수 있지만; 그러나 IL-2 뮤테인 치료를 통해 얻을 수 있는 최대 Treg 빈도는 전체 CD4+CD3+T 세포의 50 % 또는 60 %일 것이다. 특정 구현예들에 있어서 상기 IL-2 뮤테인, 항-IL-2 항체, 또는 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질이 대상체에게 투여되고, 대상체의 말초혈액 안에 비-조절 T 세포에 대한 조절 T 세포(Tregs)의 비율은 증가된다.

[0251] 상기 IL-2 뮤테인, 항-IL-2 항체, 및 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질은 다른 세포 유형과 비교하여 Tregs를 우선적으로 증식시키기 때문에, 이들 단백질은 대상체의 말초혈액 안에 자연살해(NK) 세포에 대한 조절 T 세포(Tregs)의 비율은 증가시키는데 또한 유용하다. CD19-및 CD3-인 CD16+및/또는 CD56+림프구에 대한 CD3+FOXP3+ 세포의 비율을 결정함으로써, 상기 비율이 측정될 수 있다.

[0252] 상기 IL-2 뮤테인, 항-IL-2 항체, 또는 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질은 환자의 말초 혈액 안에 비-조절 T 세포 또는 NK 세포에 대한 Tregs의 비율을 유의적으로 증식시키지 않고, 환자의 질환 또는 장애에 대하여 치료요법적 효과를 가질 수 있는 것으로 간주된다. 상기 치료요법적 효과는 염증 또는 자가면역 부위에서 상기 IL-2 뮤테인, 항-IL-2 항체, 또는 IL-2 뮤테인 Fc-융합 단백질의 활성의 국소화로 인한 것일 수 있다.

[0253] **실시예**

[0254] 다음의 실질적, 그리고 예측적 측면의 실시예는 모두 본 발명의 특정 구현예 또는 특징을 설명하기 위한 목적으로 제공되며, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 의도는 없다.

[0255] **실시예 1 --CD25에 대한 높은 친화력을 부여하는 돌연변이 수의 감소**

[0256] CD25에 대한 증가된 친화력과 IL-2Rβγ를 통한 감소된 신호전달 강도를 가지는 IL-2 뮤테인은 Treg 성장 및 기능을 우선적으로 촉진한다. 잠재적인 면역원성을 줄이기 위해, CD25에 대한 높은 친화력성을 얻기 위해 필요한 적어도의 돌연변이가 요구되었다. IL-2와 이의 3개 수용체와 복합된 결정 구조 (PDB 코드 -2B5I)에서 V69A와 Q74P는 CD25와 상호작용하는 나선 구조에 위치한다. 이는 왜 V69A와 Q74P가 CD25 높은 결합 친화력에 대한 2가지 별개 IL-2 돌연변이유발 스크린에서 빈번하게 단리되는지를 설명할 수 있다(Rao 등, 2005; Thanos 등, 2006). 본 실시예는 Rao 등의 스크린에서 확인된 IL-2 뮤테인 "2-4"의 다른 돌연변이가 V69A 및 Q74P 단독에서 관찰된 것 이상으로 친화력을 증가시키는데 중요한 지를 탐색한다. 활성화된 T 세포 표면의 CD25와의 결합에 대해 다음의 단백질들이 유동세포 분석기로 스크리닝되었다. 모든 작제물들은 정제 및 탐지를 위한 C-말단 FLAG 및 폴리-His 태그를 모두 함유한다. 특이적 돌연변이는 괄호로 제시된다.

[0257] HaMut1D (V69A,Q74P,N88D,C125A) (서열번호:8)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

[0258] HaMut2D (N30S,V69A,Q74P,N88D,C125A) (서열번호:9)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINSYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

[0259] HaMut3D (K35R,V69A,Q74P,N88D,C125A) (서열번호:10)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPRLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

[0260] HaMut4D (T37A,V69A,Q74P,N88D,C125A) (서열번호:11)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLARMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

[0261] HaMut5D (K48E,V69A,Q74P,N88D,C125A) (서열번호:12)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPEKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

[0262] HaMut6D (E68D,V69A,Q74P,N88D,C125A) (서열번호:13)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEDALNLAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

[0263] HaMut7D (N71R,V69A,Q74P,N88D,C125A) (서열번호:14)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALRLAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

[0264] HaMut8D (K35R,K48E,E68D,N88D,C125A) (서열번호:15)
APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPRLTRMLTFKFYMPEKATELKHLQCLEEELKPLEDVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT
FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

[0265] HaMut7D는 고유의 분리체 "2-4"(~ 200pM)와 거의 동일한 친화력으로 CD25에 결합하였고, 이것은 돌연변이 N71R 이 V69A, Q74P 단독 (HaMut1D, ~ 2nM)에서 관찰된 것보다 훨씬 높게 친화력을 증가시킬 수 있음을 나타낸다. 다른 작제물들은 HaMut1D와 유사하거나, 또는 약간 더 높은 친화력을 보였으나, 예외적으로 HaMut8D의 친화력은 WT IL-2의 것보다 겨우 약간 높았다.

[0266] **실시예 2 --반감기 개선을 위하여 IgG1-Fc 도메인에 융합된 IL-2 뮤테인**

[0267] IL-2 뮤테인으로 Treg 농축을 달성하는데 요구되는 투약 빈도를 감소시키기 위해, IL-2 및 IgG1-Fc 도메인 사이의 다양한 융합이 평가되었다. 상기 Fc 도메인은 표적 세포 용해와 같은 IgG1에 의해 매개되는 효과기 기능을 없애기 위한 점 돌연변이를 함유하고 있다. 이용된 Fc 효과기 기능 돌연변이는 A327Q, Ala Ala (L234A+L235A) 또는 N297G이다. Treg-선택적 IL-2 뮤테인은 IL-2 효능의 부분적인 감소를 갖기 때문에, IL-2R 신호 전달에 유의적인 영향을 미치지 않는 방식으로 IL-2를 Fc에 융합시키는 것이 중요하였다. 따라서, IL-2 뮤테인은 Fc 융합 유무에 관계없이, IL-2R 활성화에 대해 시험하였다.

[0268] Fc 융합체에 의한 IL-2 이량체화가 IL-2R에 대한 결합력(avidity) 증가로 인하여 IL-2R 신호전달 강도를 증가시킬 수 있는 지를 판단하기 위하여, GGGGS (서열번호:5) 링커 서열에 의해 분리된 Fc의 아미노 말단에 더 약한 IL-2 뮤테인 (haD5) (US20110274650)을 융합시켰다. 상기 뮤테인은 IL-2R 신호전달 (E15Q, H16N, N88D)에 영향을 주는 3개 돌연변이, CD25에 대한 높은 친화력을 부여하는 8개 돌연변이 (N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P) (Rao 등, 2005), 그리고 시스테인 미스페어링과 응집을 방지하는 C125S를 보유한다. 이러한 방식으로 Fc와의 융합은 haD5의 생물학적 활성을 완전히 없애고, 이량체화로 인한 결합력의 증가때문에 세포 표면 CD25에 대한 높은 친화력 결합은 강화되었다.

[0269] IL-2 뮤테인은 Fc 이량체중 단 하나의 쇄만 IL-2 도메인을 보유하도록, Fc 이종이량체의 N-또는 C-말단 중 어느 하나에 또한 융합되었다. 2 개의 비대칭 Fc 쇄 간의 이종이량체 페어링(pairing)은 하나의 Fc 쇄상의 도입된 리신과 다른 Fc 쇄상의 도입된 아스파르트산 사이의 정전기적 상호 작용에 의해 촉진되었다. 하나의 배열이 바람직한 경우 IL-2 뮤테인 (haute)-hD6을 하나의 Fc 쇄 또는 다른 Fc 단편의 N-말단에 융합시켜 haD6.FcDD 및 haD6.FcKK로 명명되는 두 개의 단백질 구조물을 만들었다. 뮤테인 haMut7D는 하나 또는 두개의 GGGGS (서열번호:5) 링커 (FcKK(G4S)haMut7D, FcKK(G4S)2haMut7D)를 갖는 상기 Fc 이종이량체의 C-말단에 또한 융합되었다. 상기 Fc 이종이량체의 N-말단에 상기 IL-2 뮤테인 haD6의 융합으로 pSTAT5 및 T 세포 증식 실험 모두에서 자유 haD6와 비교하여 부분적으로 활성이 상실되었다. 대조적으로, 하나 또는 두개의 GGGGS (서열번호:5) 링커를 갖는 상기 Fc 이종이량체의 C-말단에 haMut7D를 융합시켜도 haMut7D의 효능은 변화되지 않았다.

[0270] Fc 동종이량체의 C-말단에 IL-2 뮤테인의 융합 또한 조사되었다. 전체 PBMC는 100 ng/ml의 항-CD3 (OKT3)와 함께 100ml 당 300백만 세포로 T75 조직 배양 플라스크에서 활성화되었다. 배양 3일차 시점에, 세포는 3회 세척하고, 3일 동안 새로운 배지에서 방치해두었다. 그 후 IL-2 변이체로 50㎕의 최종 부피에서 1pM 내지 10nM 범위의 10x 용량 적정으로 세포를 자극시켰다. STAT5 인산화 수준은 BD 포스플로우 버퍼(phosflow buffer) 키트를 사

용하여 측정하였다. 간략하게, 1 ml의 BD 용해/고정 포스플로우 버퍼가 추가되어 자극을 중단시켰다. 세포를 37℃에서 20 분간 고정시키고, CD4, CD25, FOXP3 및 pSTAT5를 염색하기 전, 얼음에서 1x BD 포스플로우 퍼머(perm) 완충액으로 투과화되었다(permeabilized).

[0271] 도 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 뮤테인 haMut1D 및 haMut7D의 생물활성은 Fc 동종이량체의 C-말단으로의 융합에 의해 변경되지 않았다. 따라서, IL-2의 N-말단과 Fc의 C-말단 사이의 융합은 Fc.IL-2 동종이량체의 경우에서도 IL-2 뮤테인의 항진 활성을 손상시키지 않았다. 이러한 작제물에서 제작 개선을 위하여 C125A 돌연변이는 C125S 대신하여 사용되었다.

[0272] **실시예 3 --우선적인 Treg 성장을 이루기 위하여 IL-2 뮤테인의 효능을 조율**

[0273] IL-2 뮤테인의 최초 패널은 N88D 단독으로, 또는 IL-2R 신호 전달에 영향을 미치는 1개 또는 2 개의 추가 돌연변이를 갖는 N88D를 함유하였다. 두 번째 뮤테인 패널은 N88D 시리즈와 유사하거나 이보다 약간 더 강력한 효능을 가진 뮤테인을 확인하는 목표로 하여, 모두 단일 점 돌연변이를 가지도록 기획되었다. 예측 된 IL-2Rβ 상호작용 아미노산 (결정 구조, PDB 코드 -2B5I)에 기초하여 24 가지 신호전달 돌연변이 패널이 확인되었다. 특정 치환은 뮤테인과 IL-2Rβ 사이의 결합 자유 에너지의 예측된 감소에 기초하여 선택되었다. 결합 자유 에너지는 EGAD 계산 알고리즘을 사용하여 계산되었다(Handel's Laboratory, University of California at San Diego, USA). 돌연변이체의 결합 자유 에너지는 다음과 같이 정의된다: $\triangle\triangle G_{mut} = \mu\ (\triangle G_{mut} - \triangle G_{wt})$. 여기서, μ(= 0.1, 일반적으로)는 실험 에너지와 비교하여, 결합 친화력의 예측된 변화 기울기는 1을 갖도록 표준화하는데 사용되는 스케일링 계수이다(Pokala and Handel 2005). 해리 자유 에너지(△G)는 복합체 ($\triangle G_{bound}$)와 자유 상태 ($\triangle G_{free}$)간의 에너지 차이로 정의되었다. 각 치환에 있어서 해리 에너지 △Gmut가 산출되었다.

[0274] 다음의 치환을 갖는 IL-2 뮤테인 패널(H16E, H16Q, L19K, D20R, D20K, D20H, D20Y, M23H, D84K, D84H, S87Y, N88D, N88K, N88I, N88H, N88Y, V91N, V91K, V91H, V91R, I92H, E95K, E95R, 또는 E95I)은 상기 Fc 이종이량체의 C-말단 융합체로 발현되었다. 이들 작제물은 높은 CD25 결합 친화력을 위한 haMut7 돌연변이 (V69A, N71R, Q74P)와 효과적인 폴딩을 위하여 C125A를 또한 함유하였다.

[0275] 실시예 2의 T 세포 STAT5 인산화 분석에서 효능에 대하여 이들 패널을 스크리닝하였으며, H16E, D84K, V91N, V91K, 및 V91R는 야생형 IL-2보다 적고, N88D보다는 많은 활성을 보유하는 것으로 밝혀졌다 (도 2).

[0276] H16E, D84K, V91N, V91K, 및 V91R는 야생형 IL-2보다 적고, N88D보다는 많은 활성을 보유하였다.

[0277] 선택된 뮤테인은 T 세포 및 NK 성장 분석에서 또한 시험되었다.

[0278] T-세포 분석을 위하여, 전체 PBMCs는 100 ng OKT3으로 3 백만/ml에서 활성화되었다. 2일차 시점에, 세포는 3회 세척하고, 5일 동안 새로운 배지에서 방치해두었다. 그 다음, 세포에 CFSE로 표지하고, FACS 분석에 앞서 7일 동안 IL-2 함유 배지에서 웰당 0.5 백만 수준으로 24-개 웰 플레이트에서 추가 배양되었다. T 세포 하위집단의 증식은 도 3에서 CFSE 희석 (정중 CFSE 형광)으로 나타낸다.

[0279] NK-세포 분석을 위하여, MACS 분류된 CD16+ NK 세포는 96웰 플레이트에서 웰당 0.1 백만 세포로 3일간 IL-2 함유 배지에서 배양되었다. 배양 최종 18 시간 동안 각 웰에 0.5 μCi ^{3}H-티미딘이 추가되었다. 이들 결과는 도 4에 나타낸다.

[0280] 돌연변이체 H16E, D84K, V91N, V91K, 및 V91R 돌연변이체는 WT IL-2와 유사하게 Treg 성장을 촉진시킬 수 있었지만, 그러나 다른 T 세포보다는 10x 효능이 적고 (도 3), NK 세포에서는 대략 100x 효능이 적다 (도 4).

[0281] Fc 이종이량체와 뮤테인 haMut7 (V69A, N71R, Q74P, C125A) 사이의 거리가 일련의 개별 아미노산 절단에 의해 감소되도록, Fc.IL-2 융합 단백질의 별도 패널이 설계되었다.

[0282] Fc.haMut7 Fc...TQKSLSLSPGKGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (서열번호:22)

[0283] Trunc1 Fc...TQKSLSLSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (서열번호:23)

[0284] Trunc2 Fc...TQKSLSLS-STKKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (서열번호:24)

[0285] Trunc3 Fc...TQKSLSLS--TKKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (서열번호:25)

[0286] Trunc4 Fc...TQKSLSLS---KKTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (서열번호:26)

[0287] Trunc5 Fc...TQKSLSLS----KTQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (서열번호:27)

[0288] Trunc6 Fc...TQKSLSLS-----TQLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (서열번호:28)

[0289] Trunc7 Fc...TQKSLSLS------QLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (서열번호:29)

[0290] Trunc8 Fc...TQKSLSL-------QLQLEHLLLDLQMILN...haMut7 (서열번호:30)

[0291] Trunc1-Trunc4는 도 2, 3 및 4에서 나타낸 바와 같이, STAT5 인산화 및 T 세포 및 NK 세포 증식에 의해 측정되었을 때, 전장의 부모 작제물 Fc.haMut7와 대등한 효능을 가지고 있었다. Trunc5 및 Trunc6은 반응을 더 약하게 자극하였지만, 여전히 N88D 돌연변이 (haD 및 haMut7D)에 의해 자극된 것보다는 더 강하고, V91K에 의해 자극된 것과 매우 유사하였다. Trunc7은 N88D 뮤테인보다 더 약하였으며, Trunc8은 활성이 거의 없었다. 그러나, NK 세포에서 시험하였을 때, Trunc5와 Trunc6은 V91K보다 더 강한 항진제였고, 이것은 Treg 선택성이 근위 Fc 도메인에 의한 입체 장애보다는 신호전달 돌연변이로 보다 더 용이하게 달성되었음을 나타낸다.

[0292] **실시예 4 -- Fc 동종이량체에서 높은 CD25 친화력 돌연변이**

[0293] 높은 CD25 결합 친화력을 부여하는 돌연변이는 CD25-높은 T 세포로의 향성(tropism)을 증가시키고, 장기간 CD25::IL-2 뮤테인 연합과 연장된 신호전달을 촉진했기 때문에, 유리한 것으로 간주되었다. 그러나, 돌연변이 수를 줄이면 면역원성이 감소될 수 있다. haMut1 높은 친화력 돌연변이 V69A 및 Q74P를 갖는, 또는 가지지 않는 N88D 또는 V91K 뮤테인은 Fc 동종이량체의 C-말단 융합체로 발현되었으며, 생물활성이 비교되었다. pSTAT5 자극 분석, 상기 동종이량체화는 단량체 뮤테인과 비교하여 신호 강도에서 효과가 없었다. 높은 친화력 돌연변이 V69A 및 Q74P의 복귀 또한 pSTAT5 신호전달에 영향을 주지 못하였다. T 세포 성장 분석에서, 높은 친화력 돌연변이는 통상적인 CD4 T 세포 및 CD8 T 세포에서의 활성은 감소시켰지만, 조절 T 세포에서는 감소가 없었다 (도 5). 높은 친화력 돌연변이는 NK 세포에서 증식 반응 또한 변경시키지 못하였다(도 6).

[0294] 고친화성 돌연변이가 *생체 내*에서 T 세포 반응에 영향을 미치는지를 결정하기 위해, 인간화된 마우스 (인간 CD34+조혈 줄기 세포로 재구성된 NOD.SCID.I12rg-null 마우스)에게 상기 Fc.IL-2 뮤테인 융합 단백질을 투여하고, Treg 증식을 모니터링 하였다. 7주령의 *NOD.SCID.I12rg-null* (NSG) 마우스 (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) 에게 조사하였고(180 rad), 94,000개의 인간 태아 간 $CD34^+$ 조혈 줄기 세포로 재구성되었다. 21주 시점에, 마우스를 키메라현상(chimerism) (PBL의 유동 세포 측정법에 의해 결정)의 균등 분배에 기초하여 6 개의 군으로 나누고, 0 일차 및 7 일차에 표시된 Fc.뮤테인 융합 단백질 또는 PBS 1㎍을 피하주사를 통하여 투여하였다. 11 일차에, 혈액내 T 세포 하위집단 빈도는 유동 세포 측정법에 의해 측정되었다. 동물 당 1 ㎍의 낮은 용량에서, 고친화성 돌연변이는 N88D 또는 V91K 돌연변이 단독에서 관찰된 것보다 Treg 증식을 개선시키지 못했다(도 7).

[0295] $FOXP3^-CD4^+$ T 세포가 인간 B 및 T 세포 및 마우스 골수 세포의 혼합물을 포함하는 전체 말초 혈액 백혈구 (PBL)에 비해 풍도를 증가시키지 못하였고, 이점에서 Treg 증식은 선택적이었다. 더욱이, 높은 투여량에서, 높은 친화도 돌연변이는 $CD25^+FOXP3^-$ T 세포의 증가를 촉진하였으며, 따라서 Treg 선택성은 감소되었다. 따라서, 상기 Fc 동종이량체 관련하여, 높은 친화도 돌연변이는 특이적 Treg 성장을 촉진시키는데 필요하지 않는 것으로 간주되었다.

[0296] **Fc.WT** IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(C125A) (서열번호:16)

[0297] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY

[0298] RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

[0299] WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0300] *GGGGS*

[0301] APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

[0302] **Fc.haMut1V91K** IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V69A, Q74P, V91K, C125A) (서열번호:17)

[0303] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY

[0304] RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

[0305] WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0306] *GGGGS*

[0307] APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISNINKIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

[0308] **Fc.V91K (또는 Fc.IL-2(V91K))** IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91K, C125A) (서열번호:18)

[0309] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY

[0310] RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

[0311] WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0312] *GGGGS*

[0313] APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINKIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

[0314] **Fc.haMut1N88D** IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V69A, Q74P, N88D, C125A) (서열번호:19)

[0315] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY

[0316] RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

[0317] WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0318] *GGGGS*

[0319] APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEALNLAPSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

[0320] **Fc.N88D (또는 Fc.IL-2(N88D))** IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88D, C125A) (서열번호:20)

[0321] DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTY

[0322] RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

[0323] WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0324] *GGGGS*

[0325] APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISDINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

[0326] **실시예 5 --Fc.IL-2 뮤테인의 연장된 세포 표면 CD25 연합**

[0327] 인간화된 마우스 연구에서 예기치 않은 결과는 신호 전달 능력이 감소되었음에도 불구하고, 뮤테인은 Fc.WT IL-2에 비해 더 강한 Treg 농축을 유도한다는 것이었다. 마우스당 1 ㎍의 투여량 (도 7)과 마우스당 더 낮은 투여량 0.5 ㎍에서 (도 8) Fc.WT에서 볼 수 있는 것과 관련하여 더 큰 Treg 농축과 FOXP3 상향조절이 관찰되었다. 이와 같은 *생체 내*에서 증가된 효능은 T 세포에 의한 소비 감소로 인한 결과일 수 있으며, 이로써 FMC-2 뮤테인을 장시간 신호 전달에 사용할 수 있다.

[0328] 그러나, *시험관내* 및 *생체 내* PK 연구는 투여를 받은 마우스의 혈청 또는 활성화된 T 세포 배양물의 상청액에서 Fc.WT에 비교하여, Fc.V91K 또는 Fc.N88D의 현저하게 증가된 지속성을 입증하지 못하였다. Fc 융합체가 2 개의 IL-2 뮤테인 도메인을 보유하기 때문에, 증가된 엔도좀 재활용은 CD25에 대한 증가된 결합력으로 인하여 세포 표면의 연장된 결합을 초래할 수 있다. 실제로, Fc.V91K 및 Fc.N88D는 융합 단백질의 짧은 노출 후, 이미 활성화된 T 세포의 표면에서 Fc.WT보다 더 효율적으로 지속되는 것으로 밝혀졌다 (도 9a 및 b).

[0329] 일차(Primary) PBMCs는 2일 동안 100 ng/ml의 OKT3으로 사전-자극되었다. 세포는 회수되고, 4회 세척되고, 배지에서 하룻밤 동안 방치되었다. 그 다음 세포에 400 pM Fc.IL-2를 30분 동안 37℃에서 펄스시켰다. 펄스 후, 세포는 TO에서 한번 세척 후 회수되거나, 또는 12 ml의 따뜻한 배지에서 추가 3회 세척되고, 4 시간동안 배양되었다. 세포-연합된 Fc.IL-2를 탐지하기 위하여, 세포는 항-인간 IgG-FITC (Jackson Immunoresearch, West Grove, PA) 및 항-CD25-APC (도 9a)으로 착색되었다.

[0330] Fc.WT와 비교하여 Fc.V91K 및 Fc.N88D의 IL-2R 신호 전달의 지속성은 동일한 시점에서 포스포-STAT5의 세포 내 면역검출에 의해 관찰되었다. FOXP3+CD4+ T 세포에 대한 포스포-STAT5 MFI를 나타낸다 (도 9b).

[0331] **실시예 6 --융합체 서열 최적화**

[0332] 마우스의 전임상 연구에서, 고유 분자의 혈청 농도를 순환하는 인간 Fc 이화생성물을 나타내는 인간 Fc 부분만의 혈청 농도와 비교할 때, Fc.IL-2 뮤테인은 차등 노출을 나타내었다. Fc.IL-2 뮤테인의 *생체 내* 안정성 및 약물동력학을 최적화하기 위하여, 전신 순환 및 세망 내피 시스템을 통한 재순환 동안의 Fc.IL-2 뮤테인의 단백질 분해에 미치는 영향에 대하여 융합체 서열 변형이 특징화되었다. 다음 작제물을 *시험관내* 및 *생체 내*에서의 단백질 분해에 대해 평가하였다.

[0333] (Ala_Ala)_G4S ...TQKSLSLSPGKGGGGSAPTSSSTKKTQLQ... ha7N88D (서열번호:31)

[0334] (N297G_delK)_G4S ...TQKSLSLSPG_GGGGSAPTSSSTKKTQLQ... ha1V91K (서열번호:32)

[0335] (N297G_KtoA)_AAPT ...TQKSLSLSPGA_____APTSSSTKKTQLQ... ha1V91K (서열번호:33)

[0336] (N297G_KtoA)_AAPA ...TQKSLSLSPGA_____APASSSTKKTQLQ... ha1V91K (서열번호:34)

[0337] 시간 경과에 따른 농도를 고유의 Fc.IL-2 뮤테인의 농도와 비교하여 인간 Fc의 농도를 비교함으로써, 정량적 면역분석에 의해 안정성이 측정되었다. Fc.IL-2 뮤테인의 단백질분해는 항-IL-2 및 항-인간 Fc 항체를 사용하는 웨스턴 블롯 분석,이어서 이화생성물의 면역포획 및 질량 분광법에 의한 특성화에 의해 입증되었다. 생체내및 시험관 시료의 (Ala_Ala)_G4S 이화생성물의 질량 분석에 의한 특성 분석에서 단백질 분해 절단 부위로서 Fc 도메인의 C 말단 Lys를 확인했다. 상기 Fc 도메인 ((N297G_delK)_G4S 및 (N297G_KtoA)_AAPT)의 C-말단 리신의 결실 또는 돌연변이로 인하여 C-말단 리신을 갖는 Fc 작제물 ((Ala_Ala)_G4S)와 비교하였을 때, 37℃에서 마우스 혈청의 시험관 안정성이 연장되었다. 이 연장된 시험관 혈청 안정성은 시간에 대한 Fc.IL-2 뮤테인 혈청 농도 곡선 아래 면적(AUC)으로 측정된 바와 같이, 마우스에서 더 큰 노출로 해석되었다. Fc의 C-말단 리신이 결여된 Fc.IL-2 뮤테인의 이와같은 연장된 안정성은 또한 *시험관내* 시노몰구스 원숭이 및 인간의 혈청에서 또한 관찰되었다. IL-2의 Thr-3가 Ala ((N297G_KtoA)_AAPA)로의 돌연변이로 인하여 마우스 혈청에서 그리고 재조합 인간 카텝신 D 및 L과 별도 배양에서 37℃에서 시험관 안정성이 감소되었다((N297G_KtoA)_AAPT와 비교하여). 이와 같은 시험관 혈청 안정성 감소는 마우스에서 (N297G_KtoA)_AAPT와 비교하여 (N297G_KtoA)_AAPA에 대하여 더 낮은 노출로 해석되었다(AUC). 질량 분광분석에 의해 시험관 및 생체 시료에서 (N297G_KtoA)_AAPA의 이화생성물의 특성 분석에서 (N297G_KtoA)_AAPT의 등가 시료에서는 관찰되지 않은 단백질분해에 민감한 잔기로써 IL-2 뮤테인 도메인의 Lys8 및 Lys9를 확인하였다. (N297G_KtoA)_AAPT와 비교하여 (N297G_KtoA)_AAPA의 37° C에서의 안정성 감소는 *시험관내* 시노몰구스 원숭이 및 인간의 혈청에서 또한 관찰되었다.

[0338] 이 영역에서 글리코실화의 중요성 및 융합 단백질의 제조 가능성을 잠재적으로 개선하기 위해, 융합체 서열을 다음과 같이 변경하여 O-연결된 글리코실화보다는 N-연결된 글리코실화를 촉진시켰다.

[0339] 원래

[0340] IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91K,C125A)

[0341] TQKSLSLSPGGGGGSAPTSSSTKKTQLQ (서열번호:32)

[0342] 변경된 상태

[0343] IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(T3N,V91K,C125A)

[0344] TQKSLSLSPGGGGGSAPNSSSTKKTQLQ (서열번호:35)

[0345] IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(T3N,S5T,V91K,C125A)

[0346] TQKSLSLSPGGGGGSAPNSTSTKKTQLQ (서열번호:36)

[0347] IgG1Fc(N297G_delK)::GGNGT::huIL-2(T3A,V91K,C125A)

[0348] TQKSLSLSPGGGNGTAPASSSTKKTQLQ n (서열번호:37)

[0349] IgG1Fc(N297G_delK)::YGNGT::huIL-2(T3A,V91K,C125A)

[0350] TQKSLSLSPGYGNGTAPASSSTKKTQLQ (서열번호:38)

[0351] **실시예 7 -시노몰구스 원숭이 PK/PD 측정**

[0352] 표준 IL-2 면역 자극 요법은 바람직하지 않은 부작용을 피하기 위해, 투여 주기 사이에 약물이 없는 쉬는 날(노출 없음)이 필요하다. 대조적으로, Treg 증식 또는 자극 요법은 Treg 자극에는 충분한 지속적인 저점(trough) 약물 수준(혈청 C_{min})으로, 그러나 면역 활성화를 유도하는 약물 수준 이하에서 최대 노출 (혈청 C_{max})로 장기간 노출이 필요할 수 있다. 본 실시예는 시노몰구스 원숭이에서 사전염증성 면역 활성화에 필수적인 것으로 간주되는 약물 수준 이하의 최대 노출 (혈청 C_{max})을 유지하면서, 연장된 표적 적용범위(혈청 C_{min})를 위한 반감기-연장된 뮤테인의 투여 전략을 실증한다.

[0353] 시노몰구스 원숭이의 4개 집단(A-D)에는 Fc.V91K (IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91K, C125A)를 투여하고, 여기서 세 개 집단(A-C)은 피하로 투여되며, 한 개 집단(D)은 정맥으로 투여된다. 각 집단의 경우, 하기에서 제시된 투여 전략에 따라 4마리의 생물학적으로 순수한 수컷 시노몰구스 원숭이에게 투여된다. 반감기 연장된 뮤테인의 피하 투여는 더 많은 림프 흡수를 허용하여, 더 낮은 최대 노출 (혈청 C_{max}) 및/또는 더 강력한 약학적 반응 (Treg 증식)을 초래할 수 있다. 집단 A에 대한 투여 전략은 주기 1에서 0일, 2일 및 4일 차에 3회 연속 10 μg/kg의 투여 분량과 14일차에 10 μg/kg을 투여하는 것으로 구성되며, 이로써 더 낮은 최대 노출(C_{max})을 유지하면서, 50 μg/kg의 더 높은 초기 투여 분량의 경우와 유사한 연장된 표적 범위가 허용된다. 집단 B의 투여 전략은 집단 A와 비교하였을 때, 0일과 14일 시점에 50 μg/kg이 투여된다. 집단 C의 경우 0일과 28일 시점에 투여되는 양은 50 μg/kg이다. Treg 농축을 유지하기 위해 저점 범위가 필요한지, 또는 약물 없는 휴일이 투약 주기 간에 유익한 지의 여부를 결정할 수 있다. 정맥내 투여 집단 D의 투여 전략은 0일 시점에 50 μg/kg을 투여하고, 이로써 피하 투여군과 최대 노출 (C_{max}) 및 Treg 농축 차이의 비교가 가능하다.

[0354] 다음의 명시된 각 투여 집단에 대하여 다음의 시간대에서 약물동력학 (고유(intact) 분자 및 전체 인간 Fc에 대한 정량적 면역분석), 항-약물 항체, 방출된(shed) 가용성 CD25, 및 혈청 사이토카인 (IL-1β, TNF-α, IFN-γ, IL-10, IL-5, IL-4, 및 IL-13)이 측정되었다:

[0355] 집단 A: 투여-전 (제1 주기; 투여 1), 48 (투여-전 제1 주기; 투여 2), 96 (투여-전 제1 주기; 투여 3), 100, 104, 120, 168, 216, 264, 336 (투여-전 제2 주기), 340, 344, 360, 408, 456, 504, 576, 672, 744, 840, 및 1008 시간.

[0356] 집단 B: 투여-전 (제1 주기), 4, 8, 24, 72, 120, 168, 240, 336 (투여-전 제2 주기), 340, 344, 360, 408, 456, 504, 576, 672, 744, 840, 및 1008 시간.

[0357] 집단 C: 투여-전 (제1 주기), 4, 8, 24, 72, 120, 168, 240, 336, 408, 504, 672 (투여-전 제2 주기), 676, 680, 696, 744, 792, 840, 912, 1008, 1080, 및 1176 시간.

[0358] 집단 D: 투여-전 (제1 주기), 0.25, 1, 4, 8, 24, 72, 120, 168, 240, 336, 408, 504, 및 672 시간.

[0359] 다음의 명시된 각 투여 집단에 대하여 다음의 시간대에서 약물력학 (면역표현형확인(immunopheotyping) 및 말초 혈액 Tregs, 비-조절 CD4 및 CD8 T 세포, 그리고 NK 세포의 열거)이 측정되었다:

[0360] 집단 A: 투여-전 (제1 주기; 투여 1), 96 (투여-전 제1 주기; 투여 3), 168, 336 (투여-전 제2 주기), 456, 및 576 시간.

[0361] 집단 B: 투여-전 (제1 주기), 120, 240, 336 (투여-전 제2 주기), 456, 및 576 시간.

[0362] 집단 C: 투여-전 (제1 주기), 120, 240, 672 (투여-전 제2 주기), 792, 및 912 시간.

[0363] 집단 D: 투여-전 (제1 주기), 120 및 240 시간.

[0364] 투여 집단에서 투여 전, 최초 투여 후 24 시간에 모든 동물 및 투여 군에 대해 혈액학 및 임상 화학을 평가한다. 다음의 매개변수들이 평가된다.

[0365] 혈액학(Hematology):

[0366] * 백혈구 계수 (전체 및 무수(absolute) 차등)

[0367] * 적혈구 계수

[0368] * 헤모글로빈

[0369] * 헤마토크릿

[0370] * 평균 미립자(corpuscular) 헤모글로빈, 평균 미립자 체적, 평균 미립자 헤모글로빈 농도(산출된)

[0371] * 무수(absolute) 망상적혈구

[0372] * 혈소판 계수

[0373] * 혈액 세포 형태

[0374] * 적혈구 세포 분포 폭

[0375] * 평균 혈소판 용적

[0376] 임상 화학(Clinical Chemistry):

[0377] * 알칼리 포스파타제

[0378] * 전체 빌리루빈 (전체 빌리루빈이 1 mg/dL을 초과한다면, 직접 빌리루빈)

[0379] * 아스파르테이트아미노전달효소

[0380] * 알라닌아미노전달효소

[0381] * 감마 글루타밀 전달효소

[0382] * 요소 질소

[0383] * 크레아티닌

[0384] * 전체 단백질

[0385] * 알부민

[0386] * 글로불린과 A/G (알부민/글로불린) 비율 (산출된)

[0387] * 글루코스

[0388] * 전체 콜레스테롤

[0389] * 트라이글리세리드

[0390] * 전해질(나트륨, 칼륨, 염화물)

[0391] * 칼슘

[0392] * 인

[0393] **실시예 8 -탈글리코실화된(Aglycosylated) IgG1 Fc**

[0394] 자연 발생적 IgG 항체는 중쇄 (CH2)의 불변 도메인 2에 글리코실화 부위를 소유한다. 예를 들면, 인간 IgG1 항체는 위치 Asn297 (EU 넘버링)에 위치한 글리코실화 부위를 갖는다. 지금까지, 글리코실화 항체를 제조하는 전략은 물리 화학적 성질에 있어서 Asn 잔기를 모방하는 아미노산 (예: Gln)으로 Asn 잔기를 대체하거나, 또는 극성 기가 없는 Asn 측쇄를 닮은 Ala 잔기로 대체하는 것을 포함한다. 본 실시예는 Asn을 글리신으로 대체할 때 (N297G), 유리한 점을 실증하여 보여준다. N297G Fc는 생물물리학적 성질과, 제조가능성 속성(가령, 정제 동안 회수)된 더 개선된 탈글리코실화된 분자이다.

[0395] Fc 단편 및 IgG 항체의 다수의 공지된 결정 구조를 조사하면 글리코실화된 루프 세그먼트 주위, 특히, 글리코실화된 Asn297 위치에서 상당한 형태학적 유연성이 드러났다. 공지된 많은 결정 구조에서, Asn297은 양(positive)의 이면(dihedral) 각에 순응되었다. Gly는 측쇄 원자가 없기 때문에, 양(positive)의 기본 2 면각에 순응되는 성향이 크다. 따라서, 이와 같은 입체형태와 구조적 사유에 근거하여, Gly는 N297Q 또는 N297A보다 Asn의 더 유리한 대체물이 될 수 있다.

[0396] Asn297를 Gly로 돌연변이시키면 정제 과정 및 생물물리학적 성질에서 회수가 개선된(또는 효율을 갖는) 탈글리코실화된 분자가 된다. 예를 들면, 상기 단백질 A 푸울(pool)로부터 회수 백분율(최종 수율)은 N297Q의 경우 45.6%와 N297A의 경우 39.6%와 비교하여, N297G 돌연변이는 82.6%이었다. SPHP 컬럼 분석은 N297Q 및 N297A 돌연변이의 경우 낮은 회수율은 꼬리형 정점(tailing peak)때문인데, 이것은 고분자량 응집 및/또는 폴딩이 잘못된 종을 나타낸다. 이 결과는 더 큰 2L 규모 운영에서 재확인되었다.

[0397] 생물 약제 산업에서, 대량 생산 가능성이 요구되는 분자, 예를 들어 약물로 판매될 수 있는 잠재력을 지닌 분자는 이러한 분자가 대규모 생산 및 정제되지 못할 위험을 줄이도록 여러 가지 특성에 대하여 평가된다. 제조 가능성 평가에서, N297G는 pH 변화에 대한 강건함을 보였다. N297G는 응집 문제가 없었고, 반면 N297Q와 N297A는 각각 각각 응집이 20 %와 10 % 증가를 보였다. 비록 N297G는 제조 가능성 특성이 더 우수했지만, 테스트한 모든 기능 분석에서 N297Q 및 N297A와 유사했다. 예를 들면, ADCC 검정에서 N297G는 N297Q 및 N297A와 유사한 세포 독성은 없었다.

[0398] **실시예 9 -안정화된 탈글리코실화 IgG1 Fc**

[0399] 본 실시예는 가공된 이황화결합(들)을 도입함으로써, IgG 항체 골격(scaffolds)의 안정성을 향상시키는 방법을 기술한다. 자연 발생적 IgG 항체는 무변성 분자이다. 그러나, 일부 치료요법적 적용의 경우, 돌연변이를 만들거나 또는 탈글리코실화된 분자로 만들 필요가 있을 수 있다. 예를 들면, 탈글리코실화된 IgG 분자는 ADCC를 피하고, Fc감마 수용체에 결합할 필요가 있는 치료 징후에 사용될 수 있다. 그러나, 상기 탈글리코실화된 IgG1은 글리코실화된 IgG1보다 훨씬 낮은 용융 온도를 갖는다 (CH2 도메인 융융 온도는 약 10℃ 감소하여; 70℃에서 60℃로 낮아짐). 관찰된 더 낮은 용융 온도는 글리코실화된 IgG1의 다양한 생물학적 특성에 부정적으로 영향을 미친다. 예를 들면, 탈글리코실화된 IgG1은 글리코실화된 IgG1과 비교하여 낮은 pH에서 응집 수준이 증가하였다.

[0400] 이황화결합 결합을 가공하기 위해, C-알파 원자 간의 거리 산출을 포함하는 구조-기반 방법이 초기에 사용하여, Fc 영역에서 Cys으로 돌연변이될 54개 잔기 쌍을 확인하였다. 이들 54개 부위는 다음의 4개 잔기쌍으로 더욱 축소되었다(V259C-L306C, R292C-V302C, A287C-L306C, 및 V323C-I332C). 사용된 기준은 (i) CH2 도메인 내의 위치, (ii) 루프, 턴 및 탄수화물로부터의 떨어져 있고, (iii) Fc감마 수용체 및 FcRn 상호 작용 부위로부터의 떨어져 있고, (iv) 용매 접근성 (바람직한 매립 위치), 등을 포함한다.

[0401] 탈글리코실화된 N297G Fc에서 쌍을 이룬 시스테인 치환이 생성되었다. 비-환원된 펩티드 맵핑 분석 결과, 4 개의 가공 부위 중 3 개가 이와 관련하여 기획되고, 예상된 바와 같은 이황화결합을 형성한 것으로 드러났다. V259C-L306C 돌연변이는 이황화결합을 정확하게 형성하지 못했고, 이로 인하여 CH2 도메인에 이미 존재하는 고유의 이황화물과의 잘못된 짝형성이 초래되었다. 나머지 세 가지 기획물인 R292C-V302C, A287C-L306C 및 V323C-I332C는 예측되고 설계된 바와 같이 정확하게 이황화결합을 형성하였다. N297G 돌연변이에 이황화결합을 추가하면 N297G 돌연변이 단독과 비교하여 열 안정성은 약 15 ℃ 향상되었다. R292C-V302C, A287C-L306C, 및 V323C-I332C 이황화물 변이체들중에서, R292C-V302C와 A287C-L306C는 래트에게 투여되었을 때, 양호한 약물동력학을 갖는다(각각 $t_{1/2}$ 11 일과 9일). 이것은 이전에 발표된 CH2 도메인 디설파이드 결합에 있어서 래트에서 관찰된 $t_{1/2}$ 5일의 약물동력학 프로파일과 대조적이다(Gong 등, *J. Biol. Chem. 2009 284: 14203-14210*).

[0402] CH2 도메인에서 이황화결합을 가공하면, 글리코실화된 IgG1 분자와 동등한 수준으로 탈글리코실화된 분자의 안정성이 향상된다 (시차 주사 열량계로 측정하였을 때, 용융 온도에서 10℃ ~15℃ 향상). 본 명세서에 기재된 가공 부위는 이황화물 스크램블링(scrambling)을 유발하지 않으며, 집단의 약 100 %에서 예측된 바와 같이 이황화

물이 형성된다. 더 중요한 것은, CH2 도메인의 공개된 이황화결합 부위와 달리, 본 원에 기재된 이황화결합은 래트의 PK에 영향을 미치지 않는다는 것이다.

[0403] **실시예 10**

[0404] 시노몰구스 원숭이와 인간의 T 세포 및 NK 세포에서의 반응에 있어서 V91K 및 N88D 돌연변이의 영향을 시험 관내에서 비교하였다. CD25 (전혈 pSTAT5 반응에서 $CD4^{+}CD25^{+}$ 게이트 T 세포) 존재 하에, 시노몰구스 IL-2R 신호전달에 있어서 V91K 돌연변이의 효과는 인간 IL-2R에서 이의 감소된 활성화 비교하였을 때 무시할 수준이었다. 그러나, CD25 (전혈 pSTAT5 반응 및 NK 세포 증식에서 $CD25^{-}$게이트 T 세포) 없는 경우, V91K 돌연변이는 시노몰구스 IL-2R 신호전달을 더 실질적으로 감소시켰다. 대조적으로, Fc.N88D는 시노몰구스 전혈의 $CD25^{+}$ T 세포에서 감소된 신호전달을 보여주었는데, 이는 인간 전혈의 T 세포에서의 Fc.V91K의 신호전달 효과와 더욱 유사하다. 표 2에 요약된 *시험관내* 자료에 따르면, 시노몰구스 원숭이에서 약한 항진제인 Fc.N88D를 이용하여 관찰된 치료창은 사람에서 Fc.V91K의 효과를 예측할 수 있다.

[0405] **표 2. 인간 및 시노몰구스 세포의 시험관 반응에서 V91K 또는 N88D 돌연변이 효과 요약**

	전혈 pSTAT5		NK 세포 증식
	CD25+ T 세포	CD25− T 세포	
시노몰구스에서의 **V91K**	Ø	↓	↓
인간에서의 **V91K**	↓	↓↓	↓↓
시노몰구스에서의 **N88D**	↓	↓↓	↓↓
인간에서의 **N88D**	↓↓	↓↓	↓↓↓

[0406]

[0407] **실시예 -11**

[0408] 2가지 생체내 연구가 시노몰구스 원숭이에서 실행되었다. 첫번째 시노몰구스 원숭이 연구는 Fc.V91K의 2주 및 4주의 투약 간격을 비교하여, 완전한 또는 부분적인 약물동력학 (PK) 및 약물력학 (PD) 저점이 두 번째 투약에 대한 반응의 크기를 변경했는지 확인하기 위해 실시되었다 (도 10a 및 b). 강력한 Treg 반응을 제공하는 것으로 예측된 제 1 투여 (50 μg/kg)와 치료 창의 하한을 조사하기 위하여 제2 투여 (10 μg/kg)량이 이용되었다. 10 μg/kg이 너무 낮은 지 여부는 알려지지 않았기 때문에, 반응의 가능성을 높이기 위하여 1 일, 3 일 및 5 일 시점에 투여되었다. 이 투여 레지멘은 단일 50 μg/kg 피하 (SC) 투여로 달성된 것과 같이 5일차 후에 동일한 노출을 제공하지만, C-max는 더 낮았다. 림프 대 혈액 구획에서 더 높은 약물 노출에 따라 PD의 잠재적 차이를 조사하기 위해 50 μg/kg 정맥내 주사 (IV) 그룹도 포함되었다. 이 연구의 결과는 각 투여 수준이 부작용없이(AEs), 또는 Teff 또는 NK 성장없이, 강력한 Treg 성장 반응을 유도하고, 14 일 또는 28 일에 2 차 투여로의 반응이 동등하다는 것을 입증했다.

표 3

[0409]

일차 시노몰구스 원숭이 연구를 위한 연구 설계			
집단	동물의 수 (#)	투여 (일)	투여 Fc.V91K
1	4	1, 3, 5, 15	10 μg/kg SC
2	4	1, 15	50 μg/kg SC
3	4	1, 29	50 μg/kg SC
4	4	1	50 μg/kg IV

[0410] 2차 시노몰구스 원숭이 연구는 1, 3, 100, 200 μg/kg (SC)의 Fc.V91K 투여로 치료창의 폭(margins)을 조사하고, 그리고 더 약한 항진제인 Fc.N88D를 3, 10, 100, 200 μg/kg (SC) 투여와 PROLEUKIN® 를 3, 10, 30, 100 μg/kg (SC QDx5) 투여한 경우와 비교하도록 기획되었다. PROLEUKIN® 투여는 공개된 인간 및 비-인간 영장류 연구 (Hartemann 등, 2013, Lancet Diabetes Endocrin 1:295-305; Saadoun 등, 2011, NEJM 365:2067-77;

Aoyama 등, 2012, Am J Transplantation 12:2532-37)에 근거하여 선택되었으며, HCV 혈관염 및 유형 1 당뇨병(T1D)에서 낮은-투여량의 IL-2 임상 시험을 모방하여 QDx5로 투여되었다.

표 4

[0411]

제2 시노몰구스 원숭이 연구를 위한 연구 설계				
집단	동물의 수 (#)	테스트 물품	1 차 주기 치료 치료 일: 투여 (SC)	2 차 주기 치료 치료 일: 투여 (SC)
1	4	PROLEUKIN®	제1-5일: 3 μg/kg	제 14-18일: 30 μg/kg
2	4	PROLEUKIN®	제 1-5일: 10 μg/kg	제 14-18일: 100 μg/kg
3	4	Fc.V91K	제 1일: 1 μg/kg	제 14일: 100 μg/kg
4	4	Fc.V91K	제 1일: 3 μg/kg	제 14일: 200 μg/kg
5	4	Fc.N88D	제 1일: 3 μg/kg	제 14일: 100 μg/kg
6	4	Fc.N88D	제 1일: 10 μg/kg	제 14일: 200 μg/kg

[0412] 도 11a-f에서 세포의 반응, 체온, 그리고 혈청 CRP의 역동학을 나타낸다. x 축의 타임 라인은 첫 번째 투여 날로 1일차가 아닌 0일차부터 시작한다.

[0413] 두 개의 시노몰구스 원숭이 연구는 복합적으로 PROLEUKIN®을 사용했을 때 보다 IL-2 뮤테인은 넓은 치료 창을 통해 더 큰 Treg 농축을 유도함을 입증했다(도 12a 및 b). PROLEUKIN®에 의해, Treg 농축은 NK와 호산구 성장과 평행을 이뤘다. 특정 이론에 구속되지 않고, 호산구 성장은 IL-2 치료법에 대응하는 잘 알려진 반응이고, $CD25^+$ 선천성 림프구 세포로부터의 IL-2-유도된 IL-5의 결과일 가능성이 있다. CD4와 CD8 Teff 성장은 Tregs를 CD4 T 세포의 25-35 %로 증가시키는 용량에서 발생했다. 대조적으로, Fc.V91K 및 Fc.N88D는 NK 세포 및 호산구보다 높은 선택성으로 Treg 성장을 유도하였고, Teff 성장을 촉진하였던 투여량은 Treg를 CD4 T 세포의 40 %이상(>)으로 농축시킨 투여양보다 더 높았다.

[0414] 문헌에서 보고된 저용량 IL-2 임상 시험에서, 발생한 첫 번째 AEs 사례는 독감-유사 증상과 발열이었다. 따라서, 이 연구의 목적은 치료 창을 비교하는 것 외에도, 발열에 선행되는 생물표지자(biomarker)를 찾는 것이었다. 도 12c에 도시 된 바와 같이, 2가지 더 높은 투여량의 PROLEUKIN®로 CRP 수치가 체온과 평행을 이루는 것으로 나타났다. Fc.V91K의 경우, 가장 높은 투여량에서 체온의 적당한 상승이 검출되었고, 그 다음의 낮은 투여량에서는 CRP의 소규모 증가가 관찰되었다. 따라서 CRP는 본 발명의 분자로의 치료에 대한 환자의 반응을 모니터링하고 및/또는 환자에서 투여량 상한을 정의하는데 사용될 수 있다.

[0415] PROLUKIN® 처리된 동물에서 Fc.V91K-또는 Fc.N88D 처리된 동물에서는 덜 나타나거나 또는 존재하지 않았던 일부 독성이 또한 관찰되었다(도 12d). PROLEUKIN®으로 치료하였을 때, 혈소판, 호중구 및 알부민의 수준이 모두 감소하는 것으로 나타났고 한편, 유사하거나 더 큰 으로 이어진 Fc.V91K 또는 Fc.N88D의 투여는 유사하거나 더 큰 수준으로 Treg 농축시키지만, 이러한 변수들은 거의 감소되지 않았거나, 또는 전혀 감소되지 않았다. 종합하면, 이 데이터로부터 Fc.V91K-또는 Fc.N88D를 이용한 환자의 치료 창은 PROLEUKIN®보다 유의적으로 더 클 것으로 예상된다.

[0416] **실시예 -12**

[0417] 선택된 시점에서, 실시예 11의 제1 시노몰구스 연구의 혈청을 항-약물 항체 (ADA)에 대하여 조사하였다 (도 13). 경쟁에 의해 Fc.V91K 특이성이 확인된 시료에 대한 ADA 신호/노이즈 데이터를 보여준다. ADA가 검사되는 시점은 x 축 위의 수직선으로 표시된다. 집단 1에서 한 동물은 마지막 투여 후 최소 15 일 후 ADA를 만들었고, 집단 2에서는 ADA에 대하여 양성인 동물이 없었고, 집단 3에서 ADA는 첫 번째 투여 후 15 일 또는 그 이후 3 마리의 동물에게 지속적으로 나타났다. 162 일째에 집단 1과 집단 2에 50㎍/kg을 반복 투여한 결과, 4 주 후(190 일차)에 ADA 검사에서 양성으로 판정받은 동물은 없었다. 가장 강한 ADA 신호를 생성하는 집단 3의 두마리 동물(210, 212)은 이들에서 두 번째 투여 후 관찰된 감소된 C-max와 일관하는 감소된 PD 반응을 나타냈다. 네 번째 집단 (50 ㎍/kg IV)의 동물에서 ADA 검사에서 양성인 동물은 없었다. ADA는 IL-2 및 Fc 영역 모두에 대하여 특이적이었는데, 이는 시노몰구스 IL-2와 인간 IL-2 (V91K, C125A) 사이의 8 개 아미노산 차이 때문인 것으로 예

상된다. ADA의 중화 활성은 시험되지 않았다.

[0418] **실시예 13**

[0419] 본 실시예는 본 발명의 원리가 IL-2R 신호전달을 원하는 수준으로 유도하는 IL-2 뮤테인을 설계하고, 이를 확인하는데 사용될 수 있음을 예증한다.

[0420] IL-2Rβ 결합과 IL-2R 신호 강도를 부분적으로 감쇠시키는 IL-2 돌연변이를 찾기 위하여, IL-2 돌연변이에 의해 IL-2와 IL-2Rβ 사이의 결합 에너지 감소 수준을 산출하는 컴퓨터 알고리즘을 적용하였다. IL-2:IL-2Rα:IL-2Rβ:γc (PDB ID: 2B5I (Wang 등, 2005, Science 310(5751):1159-63))의 구조를 이용하여 구조-유도된 전산 에너지 산출에 근거된 64가지 변이체를 추천하도록 전산 알고리즘의 입력값으로 사용되었다. 요약하면, 이들 단계는 (i) 에너지 산출을 위하여 IL-2와 이의 수용체 복합 구조를 만들고, (ii) 다른 19개 자연-생성 아미노산의 돌연변이를 위한 상기 IL-2:IL-2Rβ 경계에서 접촉면 잔기를 확인하고, (iii) 상이한 2가지 전산 알고리즘을 이용하여 돌연변이 에너지 산출을 실시하고, 그리고 (iv) 산출된 에너지 값, 아미노산의 형태 그리고 기존의 경험 및 지식을 이용하여 뮤테인을 선택하는 것들을 포함한다.

[0421] 상기 IL-2:IL-2Rα:IL-2Rβ:γc 구조는 모든 물 분자의 결실, 누락된 원자의 좌표 생성, 및 CHARMm 역장(force field)을 이용하는 내재 (GBIM) 용매 모델에서 복잡체 구조의 에너지 최소화를 통하여 만들었다. 상기 단계들은 ACCELRYS® (BIOVIA, San Diego, CA)의 Discovery Studio 소프트웨어에서 실행되었다.

[0422] 상기 복합체 구조로부터 상기 IL-2: IL-2Rβ 접촉면에 있는 다음의 IL-2 잔기들이 확인되었고, 인실리코(*in silico*) 돌연변이유발 산출에 선택되었다: L12, Q13, E15, H16, L19, D20, M23, R81, D84, S87, N88, V91, I92, L94, 및 E95. 인실리코(*in silico*) 돌연변이유발은 Discovery Studio 소프트웨어의 "Calculate Mutation Energy (Binding)" 프로토콜을 이용하여 실행되었다. 이 프로토콜은 결합 자유 에너지, $\triangle\triangle G_{binding}$ 에서의 변화 (즉, [IL-2Rβ에 대한 돌연변이체 IL-2의 결합 자유 에너지] - [IL-2Rβ에 대한 야생형 IL-2의 결합 자유 에너지])를 산출한다. 상기 $\triangle\triangle G_{binding}$ 값은 내재 용매 모델 (Generalized Born with Implicit Membrane)에서 산출되었다. 각 뮤테인 안에 잔기의 넘버링은 야생형 인간 IL-2 (서열번호:1)의 서열에 관련된다:

[0423] Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

[0424] 1 5 10 15

[0425] Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

[0426] 20 25 30

[0427] Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

[0428] 35 40 45

[0429] Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

[0430] 50 55 60

[0431] Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

[0432] 65 70 75 80

[0433] Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

[0434] 85 90 95

[0435] Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

[0436] 100 105 110

[0437] Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

[0438] 115 120 125

[0439] Ile Ser Thr Leu Thr

[0440] 130

[0441] 선택된 IL-2 잔기 모두는 19 개의 다른 아미노산으로 돌연변이되었고, 이로 인하여 299 개의 단일 아미노산 치환 변이체이 유도되었다. 각 변이체들에 대한 $\triangle\triangle G_{binding}$ 값은 상기에서 설명된 바와 같이 산출되었다. 산출된 $\triangle\triangle G_{binding}$ 값은 도 14에 보고된다. 선택된 돌연변이가 $\triangle\triangle G_{binding}$ 값 > 1.5 kcal/mol을 유도하고 프롤린 잔기를 도입하지 않는 변이체를 선택하였다. 다양성을 증가시키기 위해, 돌연변이가 $\triangle\triangle G_{binding}$> 1.5 kcal/mol 로 유도되지 않은 위치(예 : L12)의 경우 $\triangle\triangle G_{binding}$> 1.0 kcal/mol을 가진 돌연변이를 선택하였다.

[0442] 상기 IL-2:IL-2Rα:IL-2Rβ:γc 구조는 모든 물 분자의 결실, 누락된 원자의 좌표 생성, 및 OPLS 2005 역장(force field) (Banks et al., 2005, J Comp Chem 26:1752)을 이용하는 구조의 에너지 최소화를 통하여 만들었다. 상기 단계들은 BIOLUMINATE® 소프트웨어 (Schrodinger, New York, NY)에서 실행되었다.

[0443] 상기 복합체 구조로부터 상기 IL-2: IL-2Rβ 접촉면에 있는 다음의 IL-2 잔기들이 확인되었고, 인실리코(*in silico*) 돌연변이유발 산출에 선택되었다: L12, Q13, E15, H16, L19, D20, M23, R81, D84, S87, N88, V91, I92, L94, E95. 인실리코(*in silico*) 돌연변이유발은 BIOLUMINATE®의 "Residue Scanning" 특징을 이용하여 실행되었다. 산출된 $\triangle\triangle G_{binding}$ 값은 도 15에 보고된다.

[0444] 예상 $\triangle\triangle G_{binding}$ 값을 이용하여, 다음의 기준에 따라 변이체들이 선택되었다: 선택된 돌연변이는 프롤린 잔기를 도입시키지 않으며; 선택된 돌연변이는 Discovery Studio 소프트웨어에 의해 이미 추천된 것이 아니며; 선택된 돌연변이는 $\triangle\triangle G_{binding}$값 > 10 kcal/mol을 유도하며; 선택된 돌연변이는 히스티딘 잔기를 도입시키지 않는다 (BIOLUMINATE® 에 의해 히스티딘 잔기로의 돌연변이 경우에 산출된 $\triangle\triangle G_{binding}$ 값은 신뢰할 수 없다는 것이 밝혀졌다).

[0445] 돌연변이 D20E, V91D, 및 I92W가 BIOLUMINATE®에서 추천한 새로운 변이체이며, Discovery Studio 소프트웨어에 의해 추천된 57개 변이체 목록에 추가되었다. 변이체들 L12K, L12Q, L19R 및 L19N들 또한 최종 분석에 포함되어, 다음과 같은 목록이 생성되었다: D20A, D20E, D20F, D20G, D20W, D84A, D84E, D84G, D84I, D84M, D84Q, D84R, D84S, D84T, E15A, E15G, E15S, E95G, H16A, H16D, H16G, H16K, H16M, H16N, H16R, H16S, H16T, H16V, H16Y, I92K, I92R, L12G, L12K, L12Q, L12S, L19A, L19D, L19E, L19G, L19N, L19R, L19S, L19T, L19V, M23R, N88A, N88D, N88E, N88F, N88G, N88M, N88R, N88S, N88V, N88W, Q13G, R81A, R81G, R81S, R81T, S87R, V91D, V91E, V91G, V91K, 및 V91S. 모든 IL-2 뮤테인은 또한 제조 가능성 향상을 위하여 C125A 돌연변이를 포함하고 있다.

[0446] IgG1 Fc (N297G)의 C-말단에 융합된(G4S 링커에 의해 분리된) 66 개의 IL-2 뮤테인의 패널은 사전활성화되고, 휴지된 인간 T 세포에 대한 IL-2R 자극에 대해 시험하였다(도 16). 도 16a에 나타낸 바와 같이, 33pM은 모든 뮤테인에 대해 최적 이하의 농도였고, 따라서 뮤테인의 활성은 이 농도에서 pSTAT5 MFI에 기초하여 평가되었다. 두 가지 PBMC 공여자에 대한 순위는 도 16b에 도시되어있다. 상기에서 나타낸 바와 같이, Treg는 감쇠된(attenuated) IL-2 뮤테인에 대하여 우선적으로 반응하기 때문에, 이 패널을 사용하여 최적의 Treg 선택성을 유도하는 IL-2R 신호전달의 상한 및 하한을 정의할 수 있다.

[0447] **실시예 14**

[0448] 상청액 분획으로 얻은 초기 pSTAT5 신호전달 데이터로부터 발현, 정제 및 추가 평가를 위해 구조의 보다 작은 패널을 선택하였다. 이들 각각 분자는 Fc.IL-2-G4S 링커-IL-2 뮤테인을 포함하고, 여기서 각각의 뮤테인은 C125A와, 다음 돌연변이중 하나를 포함한다: D20E, D20G, D20W, D84A, D84S, H16D, H16G, H16K, H16R, H16T, H16V, I92K, I92R, L12K, L19D, L19N, L19T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, V91S, 또는 추가 돌연변이

없음 ("WT"). 이러한 정제된 분자는 사전-자극되고 휴지된 인간 T 세포에서 STAT5 인산화를 활성화시키는 능력에 대해 시험하였다 (도 17). Fc.IL-2 뮤테인은 또한 T 세포 하위집단의 증식을 자극하고, FOXP3 발현을 증가시키는 능력(도 18) 및 NK 세포 증식을 자극하는 능력(도 19)에 대해 시험하였다.

[0449] Fc.IL-2 뮤테인은 T 세포의 표면상에서 CD25 (IL-2Rα)에 결합하는 능력 및 다양한 시점에서 세포 표면 CD25에 결합된 상태로 유지되는 능력에 대하여 시험되었다(도 20). Fc.IL-2 뮤테인이 T 세포에서 STAT5 인산화를 자극하는 정도 (도 17)는 세포 표면 유지에 대하여 높은 음의 상관 관계 (r = -0.87)를 나타내고, 이것은 IL-2Rβγ를 통한 신호 전달에 의한 내화(internalization) 속도와 밀접하게 연관되어 있음을 나타낸다.

[0450] 병행 실험에서, pSTAT5 신호전달의 지속성은 상이한 시간 지점에서 포스포-STAT의 세포 내 면역검출에 의해 관찰되었다. FOXP3+CD25+CD4+ T 세포의 포스포-STATS MFI는 도 21에 나타낸다. 이러한 결과로부터 중간수준의 신호전달 강도를 갖는 특정 뮤테인(가령, H16T, H16K, H16R, L19N, L19D, D20T, N88D, N88R, N88S, V91D, V91G, V91K, V91S)이 나중 시점에 까지 pSTAT5 신호전달의 유지에 있어서 Fc.WT IL-2보다 더 효과적이라는 것이 입증되었다. 길항제 뮤테인 (D20W)을 제외하고, IL-2R 신호전달 유지는 세포 표면 유지와 연관되는 경향이 있었지만; 그러나, 높은 표면 유지를 나타내는 일부 약한 뮤테인(예를 들어, D20G 및 D20T)은 IL-2R 신호 전달을 유지하는데 가장 효과적인 것은 아니었다 (도 22).

[0451] *생체 내*에서 어떻게 상이한 Fc.IL-2 뮤테인들이 Treg 빈도를 증가시키는 지를 측정하기 위하여, 인간화 마우스 ($CD34^+$ 조혈 줄기 세포로 4 개월 전에 재구성된 NSG 마우스)에 표시된 뮤테인을 투여하고, Treg 농축을 4 일째 혈액에서 측정하였다(도 23a). Treg 농축 정도는 증식된 pSTAT5 신호를 전달할 수 있는 능력과 가장 밀접한 상관 관계가 있는 것으로 나타났고(도 23b), 위치 V91에서의 치환은 *생체 내*에서 Treg 농축 및 *시험관내*에서 IL-2R 신호전달 유지를 증가시키는데 특히 효과적이었다.

[0452] **실시예 15**

[0453] XENOMOUSE® (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) 마우스에서 일련의 인간 항-인간 IL-2 항체가 생성되었고, ELISA 검정에서 인간 및 시노몰구스 원숭이 IL-2 모두에 결합하는 능력에 근거하여 선택되었다. 이들의 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 아미노산 서열과 핵산 서열은 도 26-29에서 나타낸다.

[0454] DERL-2 세포 (IL-2 수용체 α/β/γ 양성) 및 NKL 세포 (IL-2 수용체 α/β/γ 양성)에 의한 IL-2 반응을 억제시키는 능력에 대하여 이들 항체를 스크리닝하였다. 추가 분석용으로 DERL2 세포에 대한 높은 억제 활성 및 NKL 세포에 대한 중등도 내지 낮은 활성을 나타내는 항체를 선택하였다. 만족스럽게 제작하는 것이 훨씬 더 어려운 자매 클론 및 mAb를 제거하기 위해 클론을 서열화하였다. 결합 교차 저해 연구가 수행되었고, 항체는 8 개의 빈(bin)으로 분류되었다. 시험된 모든 XENOMOUSE® 항체는 A, B, C, D, E, 및 E.1 빈(bin)에 속하였다. B, C, E 및 E.1 빈(bin)에 있는 항체들은 인간 IL-2가 인간 IL2Rα에 결합하는 것을 간섭하였고, 반면 A 및 D 빈(bin)의 항체들은 간섭하지 않았다. F 빈(bin)은 대조 항체로 규정되며, 대조 항체는 인간 IL-2에 결합하여도 상기 IL-2 수용체 α에 사이토카인이 결합하는 것을 방해하지 않으며, G 빈(bin)은 대조 항체 5344.111 (Cat. No. 555051, BD Biosciences, San Jose, CA)로 규정되었다. 시험된 XENOMOUSE® 항체중 F 또는 G(bin)에 속하는 것은 없다.

[0455] BIACORE® (GE Healthcare Bio-Sciences, Pittsburgh, PA) 분석을 이용하여 각 항체에 있어서 운동 매개변수 K_D, k_{on} 및 k_{dis} 또한 규정되었다. 모든 빈(bin)의 대표물과 K_D및 k_{dis}값의 범위를 포함하여 클론의 다양성을 나타내는 36 개의 항체의 하위집합이 선택되었다. 이들 클론 모두 인간 전혈 림프구에서 비-Treg CD4 T 세포 (nTr), CD8 T 세포 (CD8) 또는 자연 살해 (NK) 세포보다 조절 T 세포 (Treg)에서 더 높은 IC_{50} 값으로 IL-2 신호전달을 저해하였다(여기에서 더 높은 IC_{50} 값은 저해 효과가 적다는 것을 나타낸다).

[0456] 인간 줄기 세포로 재구성된 NSG SCID/Hu 마우스에서 항-IL-2 항체/hIL-2 면역복합체 (1:2 몰 비율의 항체: hIL-2)의 일부분으로 36개 항체는 저용량 야생형 IL-2.Fc, 모델 IL-2 뮤테인 N88D.Fc, 5344.111 마우스 항-인간 IL-2/hIL-2 복합체 및 PBS-처리된 대조군 마우스와 비교하여, nTr, NK 및 CD8 세포보다 Treg를 증식시키는 능력에 대하여 시험하였다. Treg/NK 및 Tr/nTr 비율을 이용하여 효과기 세포와 비교하여 Treg를 선택적으로 증식시키는 XENOMOUSE® 항체의 상대적 능력을 평가하였다 (비율은 모든 항체를 분석하는데 필요한 여러 실행 사이의 비교 가능성을 허용하기 위해 PBS-처리된 마우스에 대하여 관찰된 값으로 표준화되었다). 항체 중 12 개가

5344.111/IL-2 대조와 대등하거나 더 우수하였다. 이들의 특성은 표 5에서 열거되어 있으며, 도 30에 나타낸다.

표 5

[0457]

항체	빈	Hu WB pSTAT5 IC_{50} vs			
		Treg	비Treg CD4	CD8	NK
9B10	A	200	38	23	79
14G7	B	61	64	44	54
26C12	B	302	224	283	370
26H7	B	25	22	16	259
2H11	B	106	42	49	18
9D6	B	29	21	16	23
18F3	C	42	25	21	181
2C3	D	184	132	79	152
8F10	D	158	30	20	24
14D7	E	668	244	144	293
21F8	E	61	64	44	54
22B9	E.1	813	137	276	-

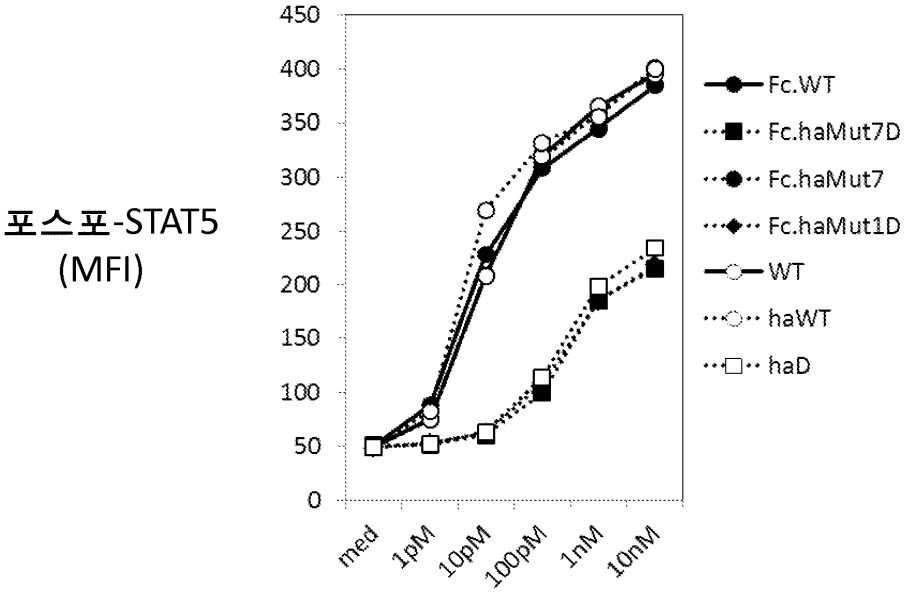
[0458] **표 6: 항-IL-2 항체의 운동 성질**

[0459]

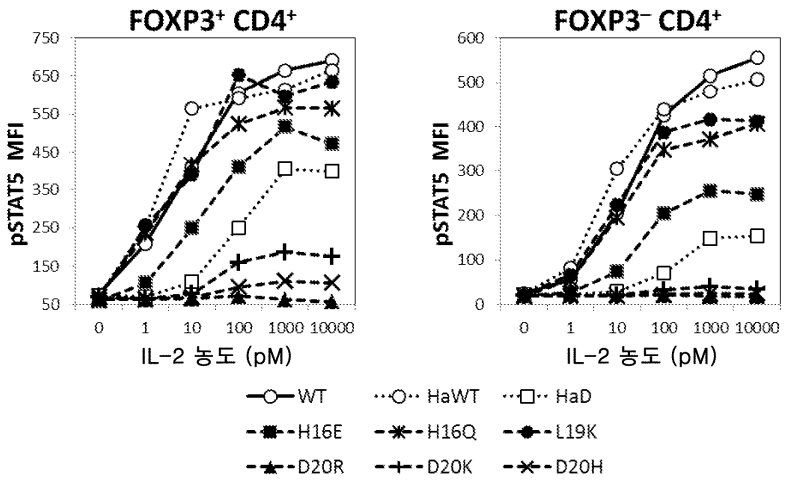
항체 ID	이소형	VH 생식선	HC CDR3	VL 생식선	에피토프 빈	~KD 인간	~KD 시노몰구스
14D7	G2	VH4|4-31/D7|7-27|RF3/JH3	DWGR----------DAFDI	VK1|O12/JK1	E	300 pM	140 pM
14G7	G4	VH5|5-51/D4|4-23|RF2/JH6	HRGGRS----------YYYGMDV	VK1|O18/JK3	B	280 pM	130 pM
18F3	G4	VH4|4-31/D3|3-3|RF1/JH4	EGRFGE----------LGSYYFDY	VL3|3p/JL2	C	50 pM*	50 pM*
21F8	G2	VH1|1-08/D2|2-21|RF1/JH4	SRQW----------LVLDY	VK1|A30/JK1	E	690 pM	500 pM
22B9	G2	**VH1|1-08/D2|2-21|RF1/JH4**	**SRQW----------LVLDY**	**VK1|A30/JK1**	**E.1**	450 pM	170 pM
26C12	G4	**VH5|5-51/D3|3-10|RF2/JH6**	**HGHGSSSG----------RTYYYGLDV**	**VK1|O18/JK3**	B	270 pM	130 pM
26H7	G4	VH5|5-51/D5|5-24|RF3/JH6	HGGYSGR----------SYYYGMDV	VK1|O18/JK3	B	1.3 nM	310 pM
2C3	G2	**VH5|5-51/D4|4-11|RF3/JH4**	**QQVA----------GMLDY**	**VK3|A27/JK4**	D	150 pM	1.2 nM
2H11	G2/G4	VH5|5-51/D4|4-17|RF2/JH4	DTG----------YFDY	VL3|3p/JL2	B	30 pM	8.0 pM
8F10	G2	**VH3|3-33/D1|1-26|RF1/JH6**	**GAVAGTGR----------**	**VK2|A19/JK4**	D	1 pM*	460 pM*
9B10	G2	**VH3|3-30.3/D5|5-18|RF3/JH4**	**GSYYDSSG----------YYFGEDFDY**	**VK2|A23/JK4**	**A**	110 pM	160 pM
9D6	G2	VH5|5-51/D3|3-9|RF1/JH6	QGRSF----------YYYGMDV	VK2|O11/JK4;	B	41 pM	16 pM

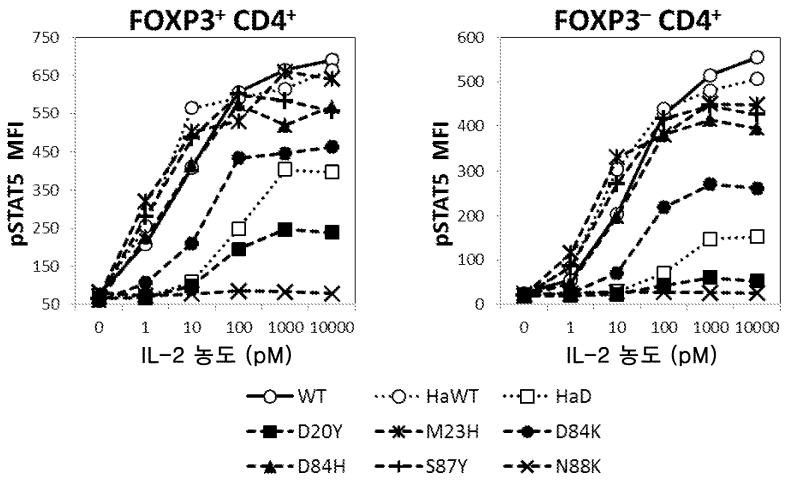
도면

도면1

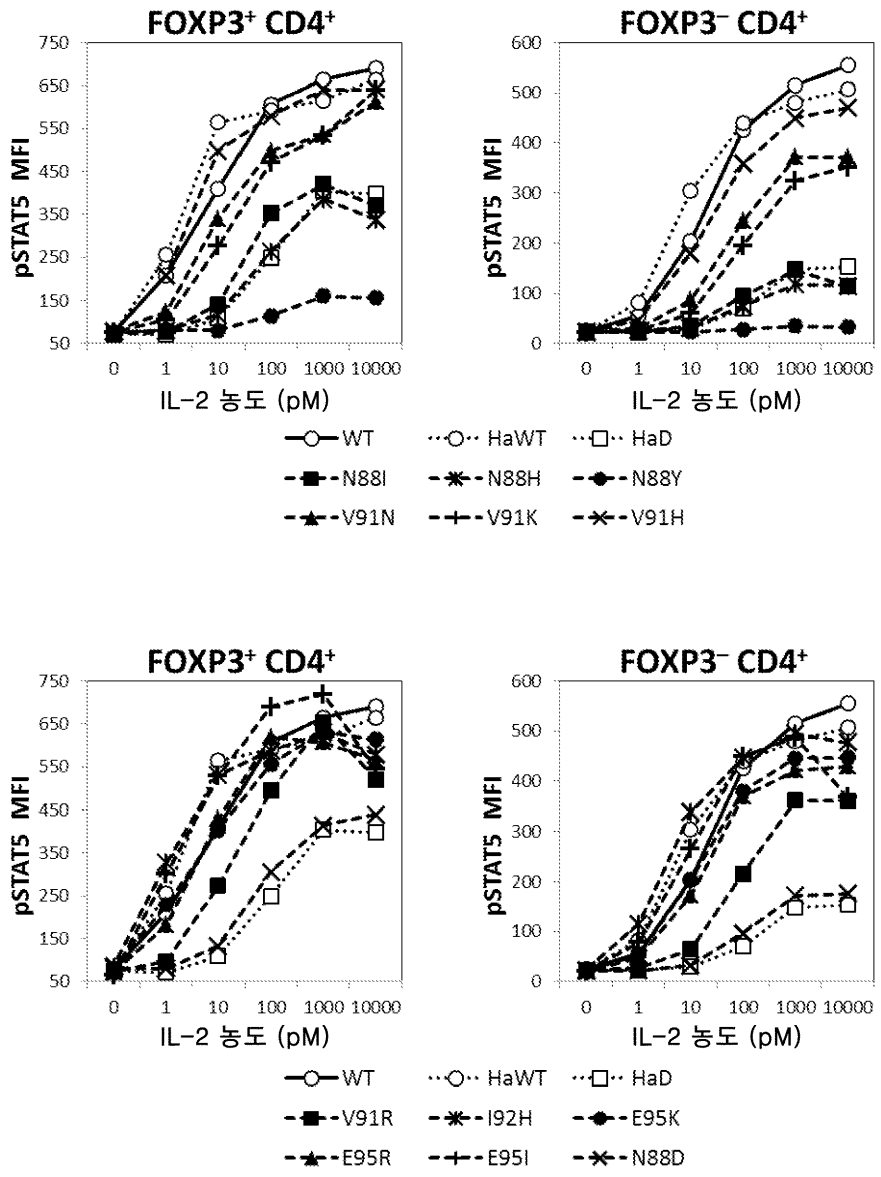

포스포-STAT5
(MFI)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
med
1pM
10pM
100pM
1nM
10nM
Fc.WT
Fc.haMut7D
Fc.haMut7
Fc.haMut1D
WT
haWT
haD

도면2a

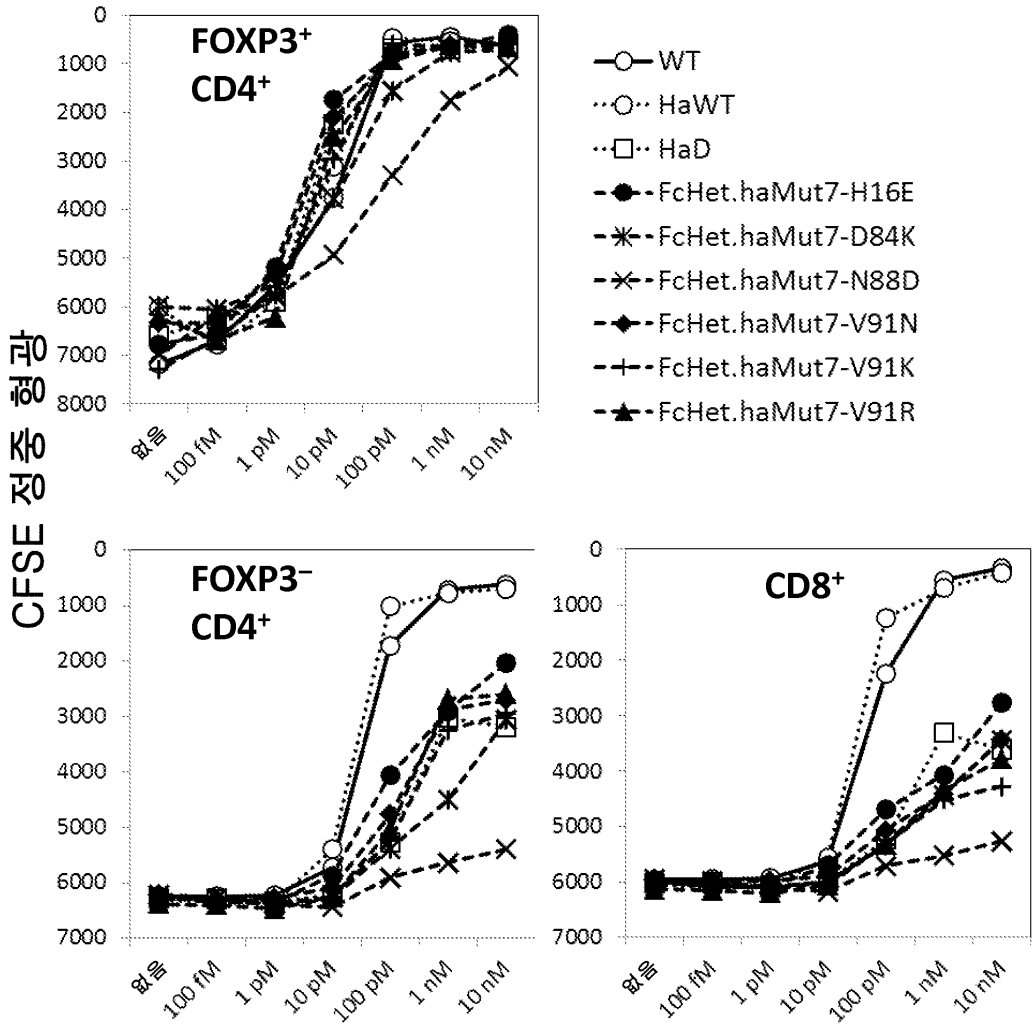

FOXP3+ CD4+
FOXP3− CD4+
pSTAT5 MFI
IL-2 농도 (pM)
0
1
10
100
1000
10000
WT
HaWT
HaD
H16E
H16Q
L19K
D20R
D20K
D20H


FOXP3+ CD4+
FOXP3− CD4+
pSTAT5 MFI
IL-2 농도 (pM)
0
1
10
100
1000
10000
WT
HaWT
HaD
D20Y
M23H
D84K
D84H
S87Y
N88K

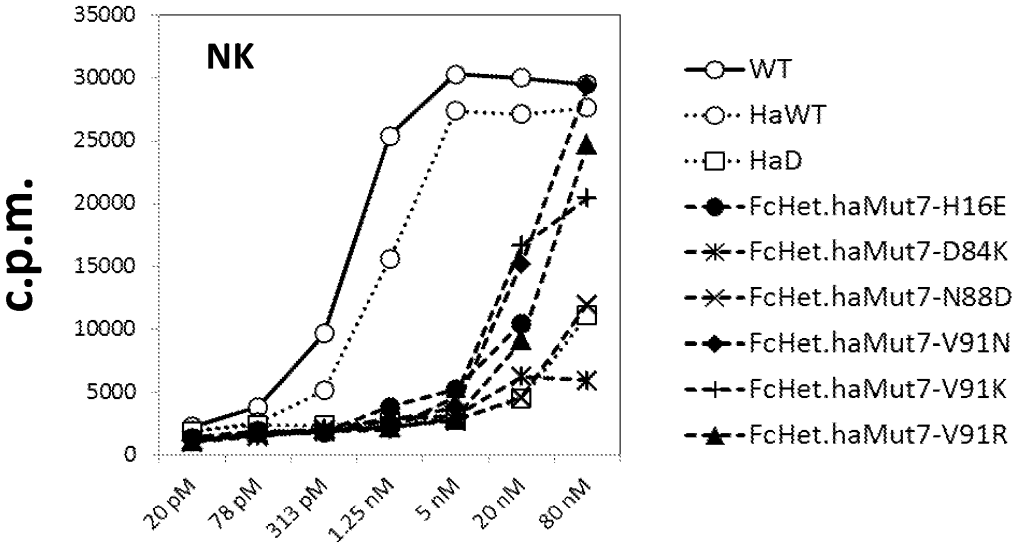
도면2b


FOXP3+ CD4+
FOXP3− CD4+
pSTAT5 MFI
IL-2 농도 (pM)
WT
HaWT
HaD
N88I
N88H
N88Y
V91N
V91K
V91H
V91R
I92H
E95K
E95R
E95I
N88D

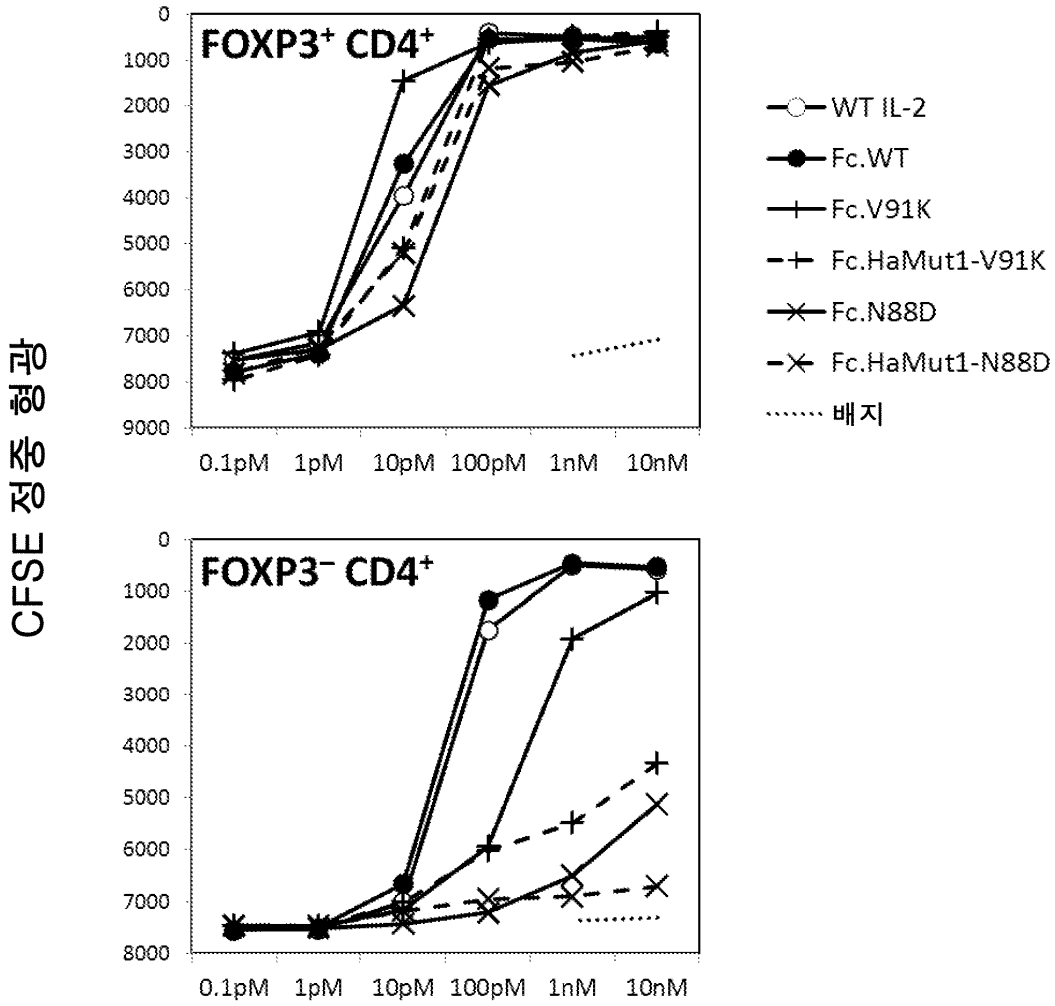
도면3


FOXP3+ CD4+
FOXP3− CD4+
CD8+
CFSE 적용 평균
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
없음
100 fM
1 pM
10 pM
100 pM
1 nM
10 nM
WT
HaWT
HaD
FcHet.haMut7-H16E
FcHet.haMut7-D84K
FcHet.haMut7-N88D
FcHet.haMut7-V91N
FcHet.haMut7-V91K
FcHet.haMut7-V91R

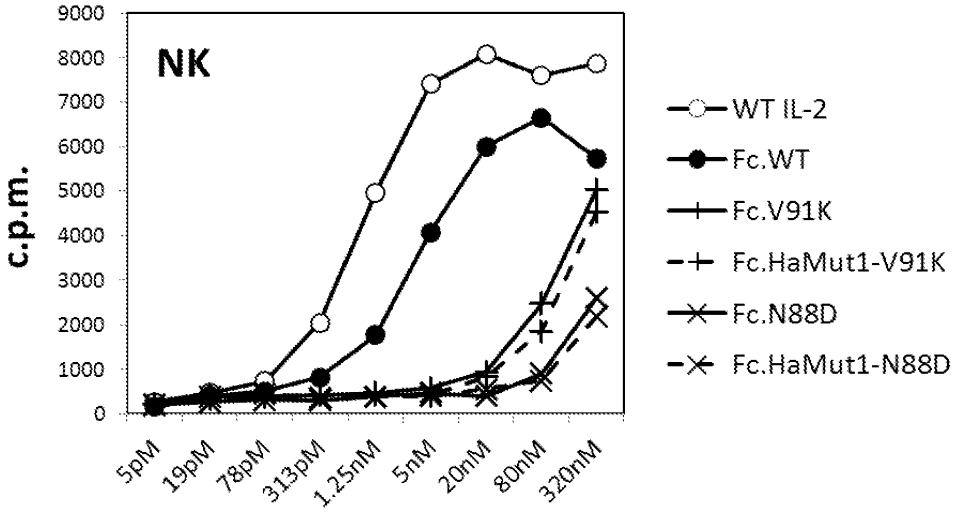
도면4


NK
c.p.m.
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
20 pM
78 pM
313 pM
1.25 nM
5 nM
20 nM
80 nM
WT
HaWT
HaD
FcHet.haMut7-H16E
FcHet.haMut7-D84K
FcHet.haMut7-N88D
FcHet.haMut7-V91N
FcHet.haMut7-V91K
FcHet.haMut7-V91R

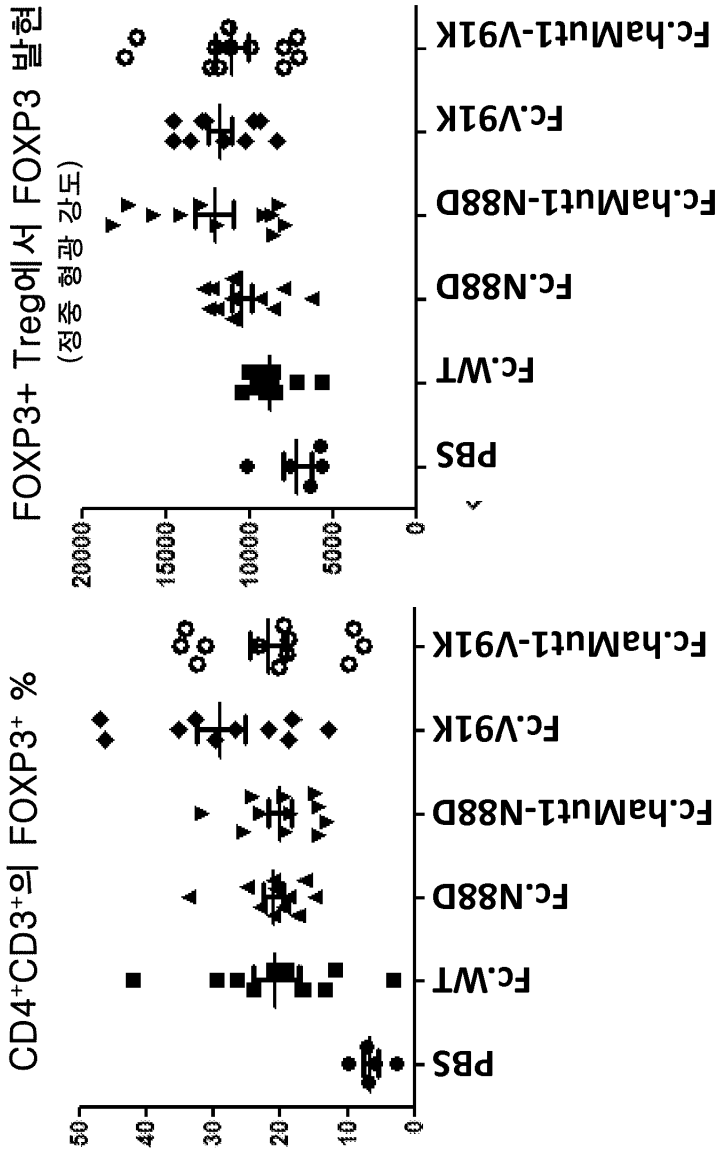
도면5


FOXP3+ CD4+
FOXP3− CD4+
CFSE 희석에 의한 평균 형광
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
0.1pM
1pM
10pM
100pM
1nM
10nM
WT IL-2
Fc.WT
Fc.V91K
Fc.HaMut1-V91K
Fc.N88D
Fc.HaMut1-N88D
배지

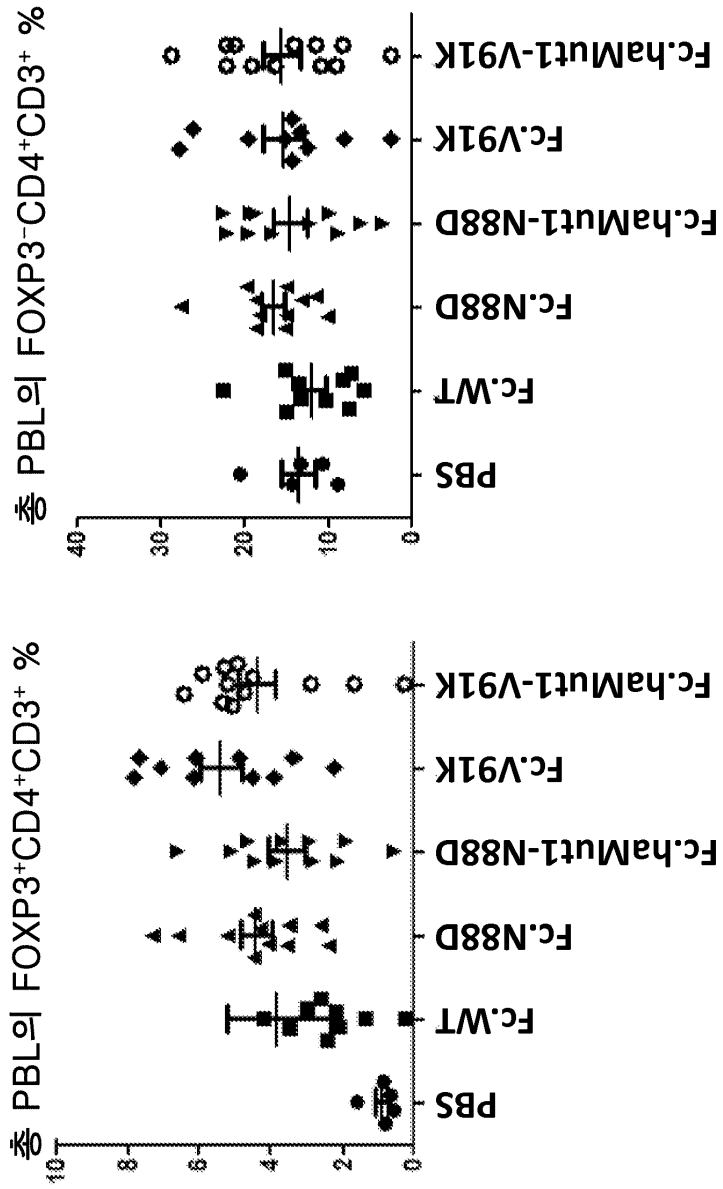
도면6


NK
c.p.m.
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
5pM
19pM
78pM
313pM
1.25nM
5nM
20nM
80nM
320nM
WT IL-2
Fc.WT
Fc.V91K
Fc.HaMut1-V91K
Fc.N88D
Fc.HaMut1-N88D

도면7a

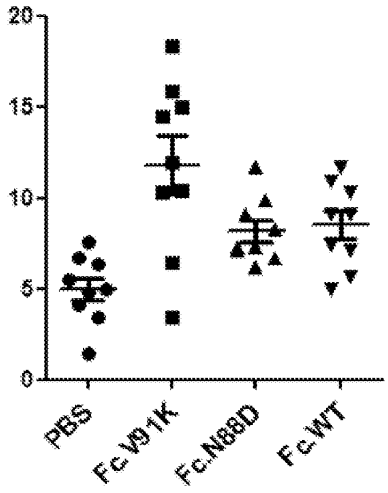

CD4+CD3+의 FOXP3+ %
50
40
30
20
10
0
PBS
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.haMut1-N88D
Fc.V91K
Fc.haMut1-V91K
FOXP3+ Treg에서 FOXP3 발현
(정중 형광 강도)
20000
15000
10000
5000
0
PBS
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.haMut1-N88D
Fc.V91K
Fc.haMut1-V91K

도면7b

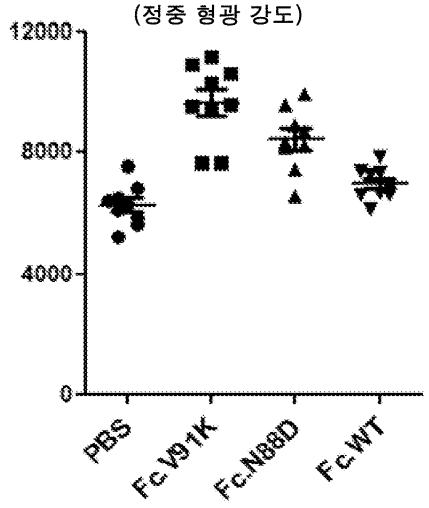

총 PBL의 FOXP3-CD4+CD3+ %
40
30
20
10
0
PBS
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.haMut1-N88D
Fc.V91K
Fc.haMut1-V91K
총 PBL의 FOXP3+CD4+CD3+ %
10
8
6
4
2
0
PBS
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.haMut1-N88D
Fc.V91K
Fc.haMut1-V91K

도면8

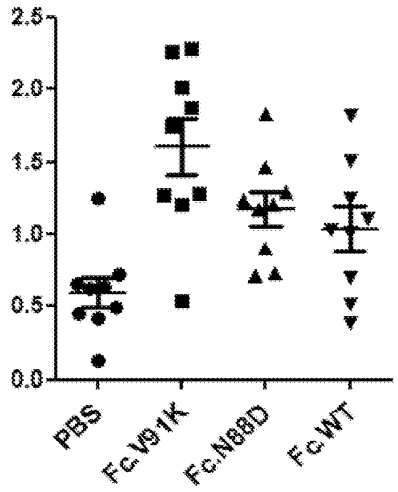
CD4+CD3+의 FOXP3+ %



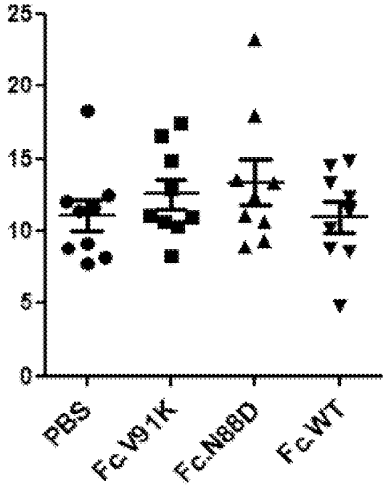
FOXP3+ Treg에서 FOXP3 발현
(정중 형광 강도)



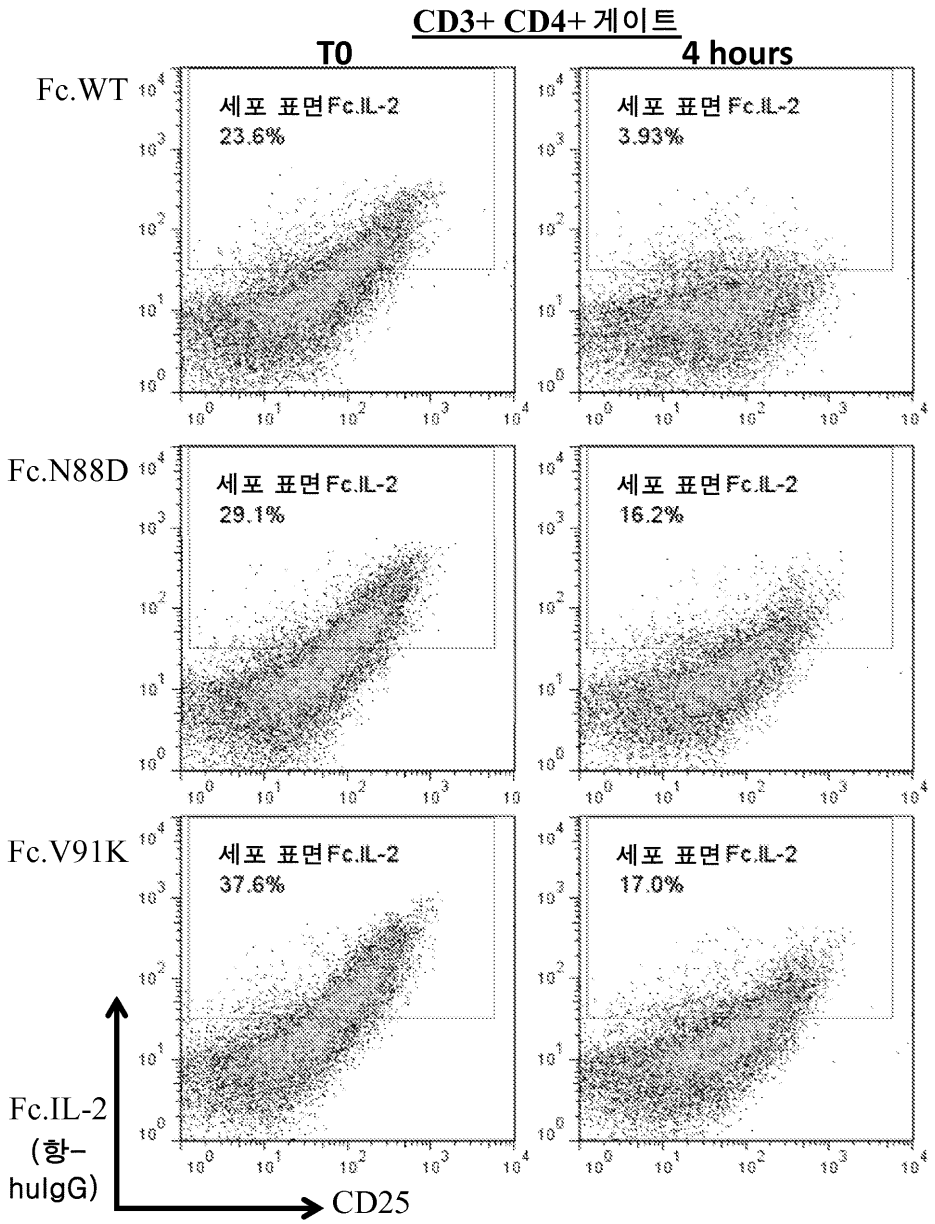
총 PBL의 FOXP3+CD4+CD3+ %



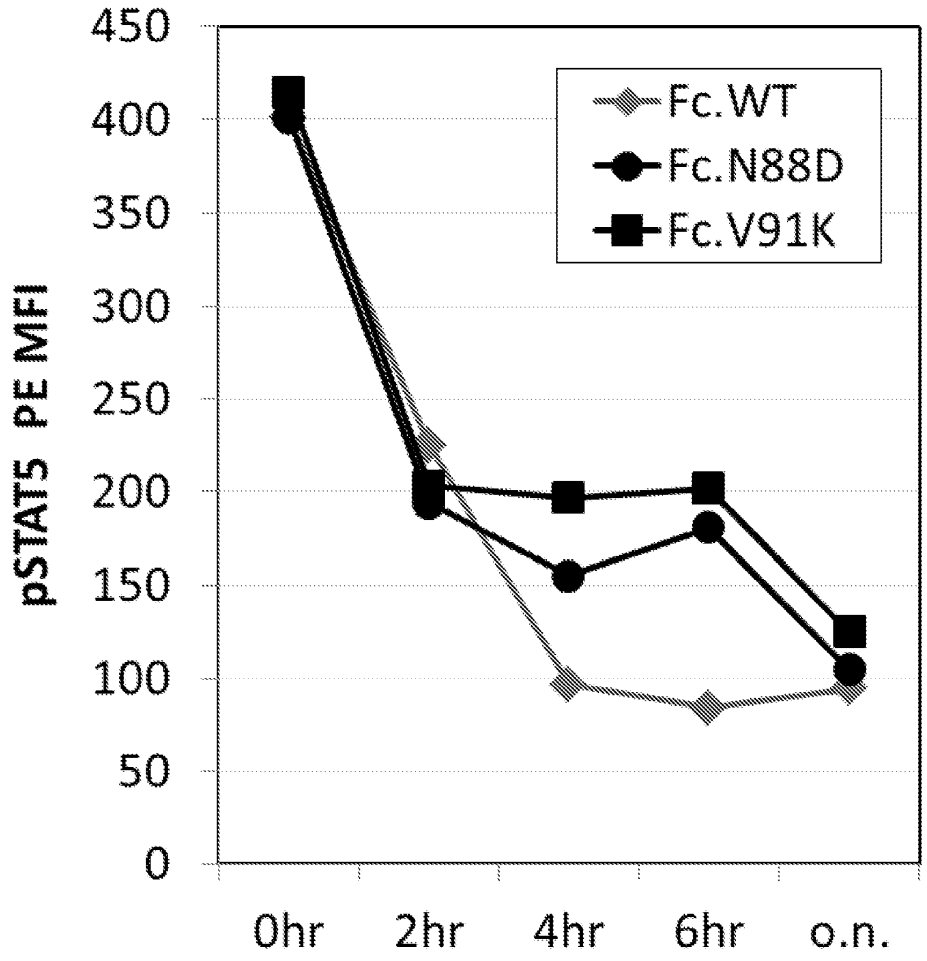
총 PBL의 FOXP3-CD4+CD3+ %



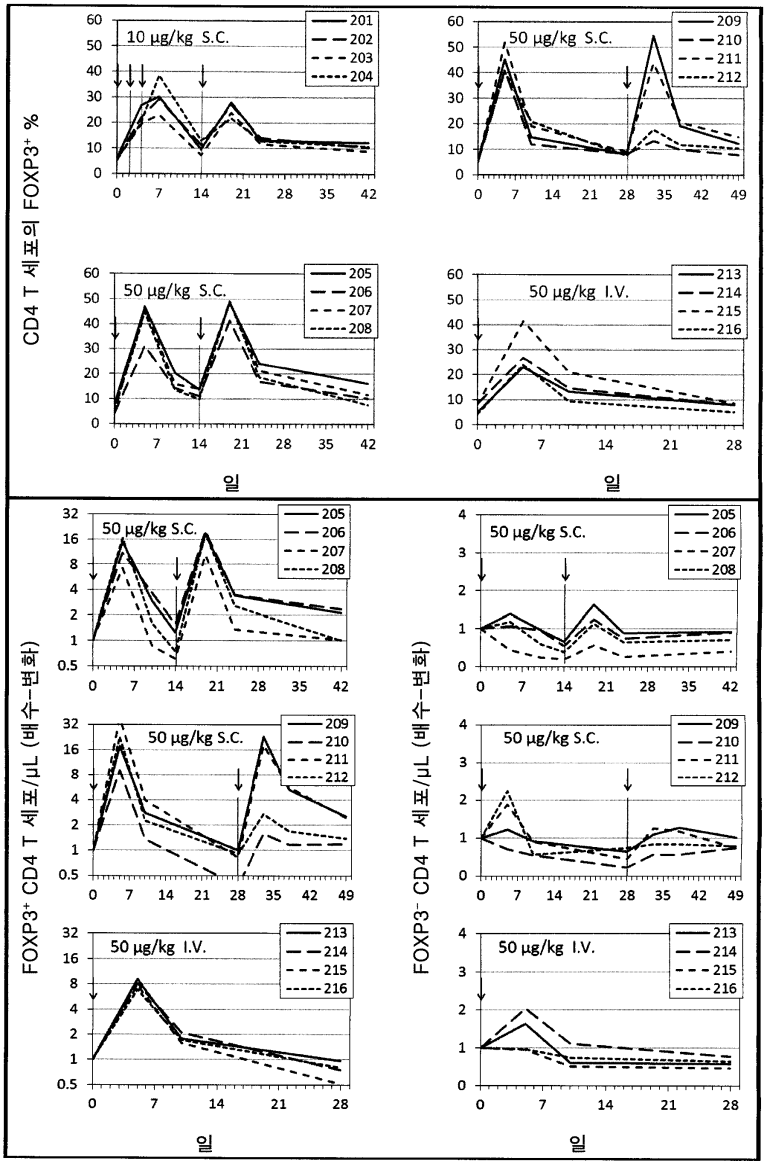
도면9a


CD3+ CD4+ 게이트
T0
4 hours
Fc.WT
세포 표면Fc.IL-2
23.6%
세포 표면Fc.IL-2
3.93%
Fc.N88D
세포 표면Fc.IL-2
29.1%
세포 표면Fc.IL-2
16.2%
Fc.V91K
세포 표면Fc.IL-2
37.6%
세포 표면Fc.IL-2
17.0%
Fc.IL-2
(항-
hulgG)
CD25

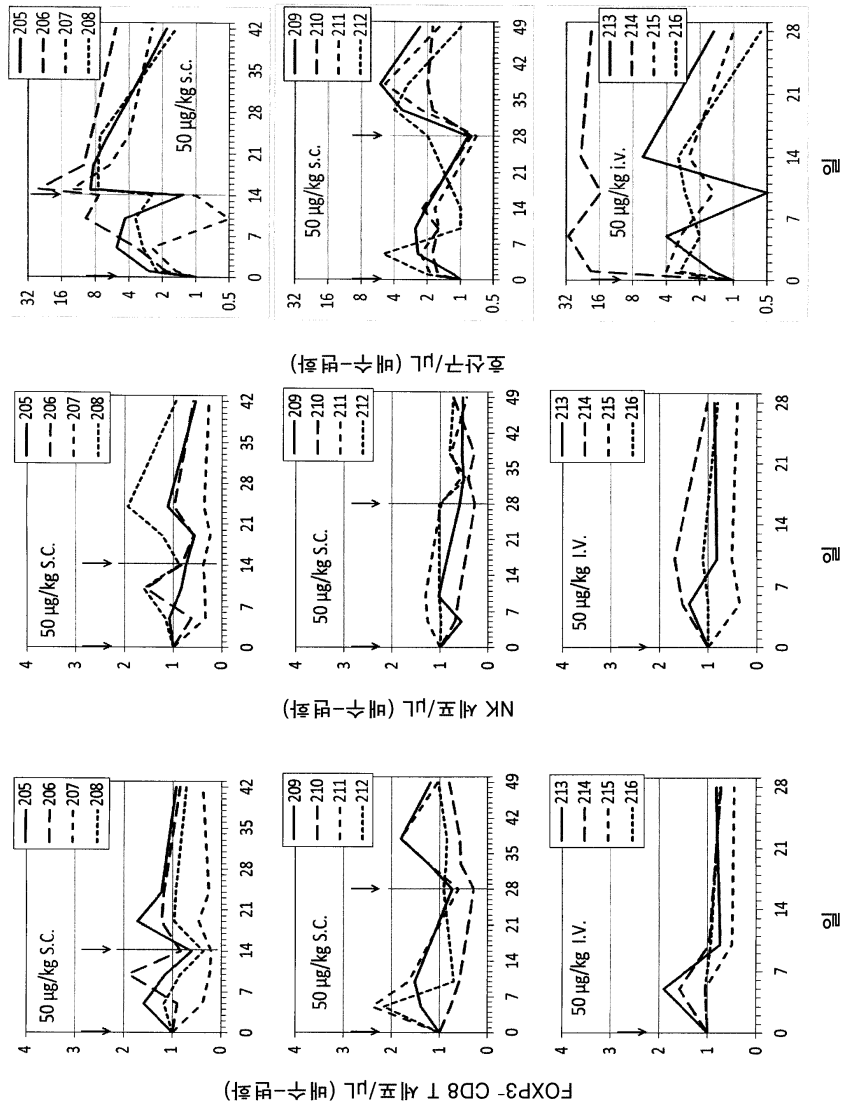
도면9b


450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
pSTAT5 PE MFI
Fc.WT
Fc.N88D
Fc.V91K
0hr
2hr
4hr
6hr
o.n.

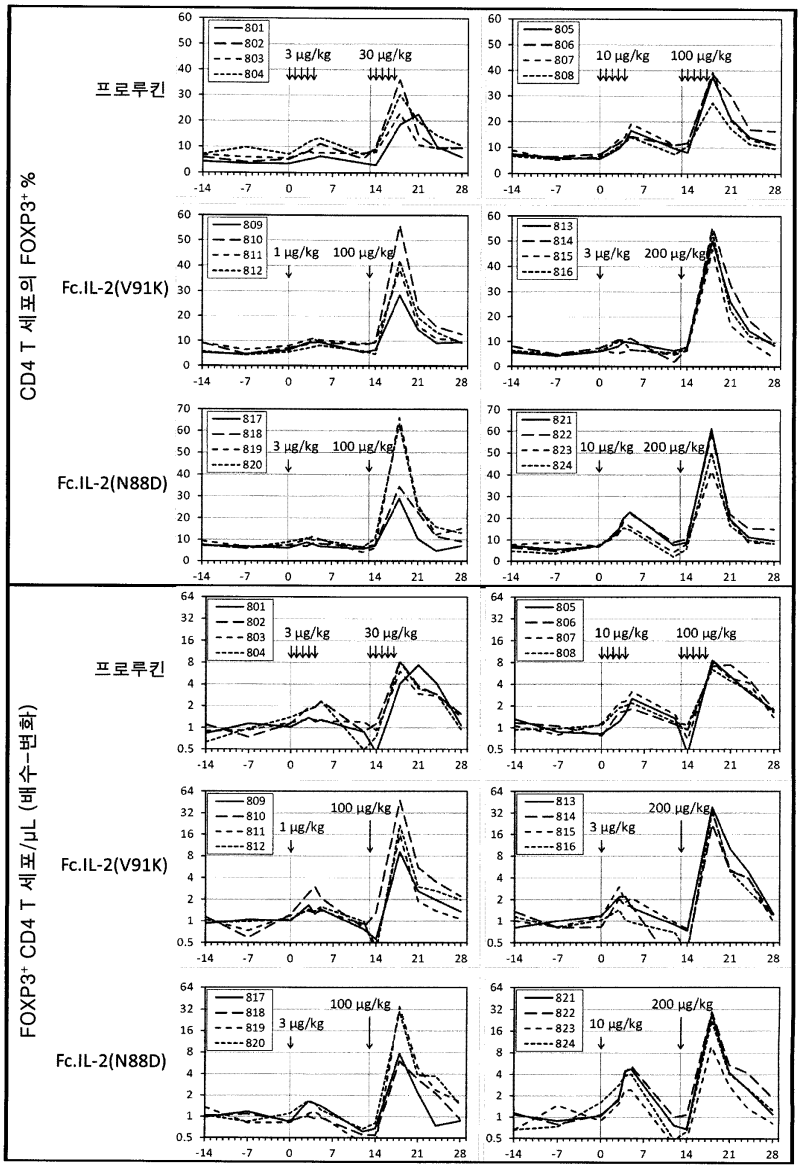
도면10a


CD4 T 세포의 FOXP3+ %
10 μg/kg S.C.
201
202
203
204
50 μg/kg S.C.
209
210
211
212
50 μg/kg S.C.
205
206
207
208
50 μg/kg I.V.
213
214
215
216
일
FOXP3+ CD4 T 세포/μL (배수-변화)
FOXP3- CD4 T 세포/μL (배수-변화)
50 μg/kg S.C.
50 μg/kg I.V.
일

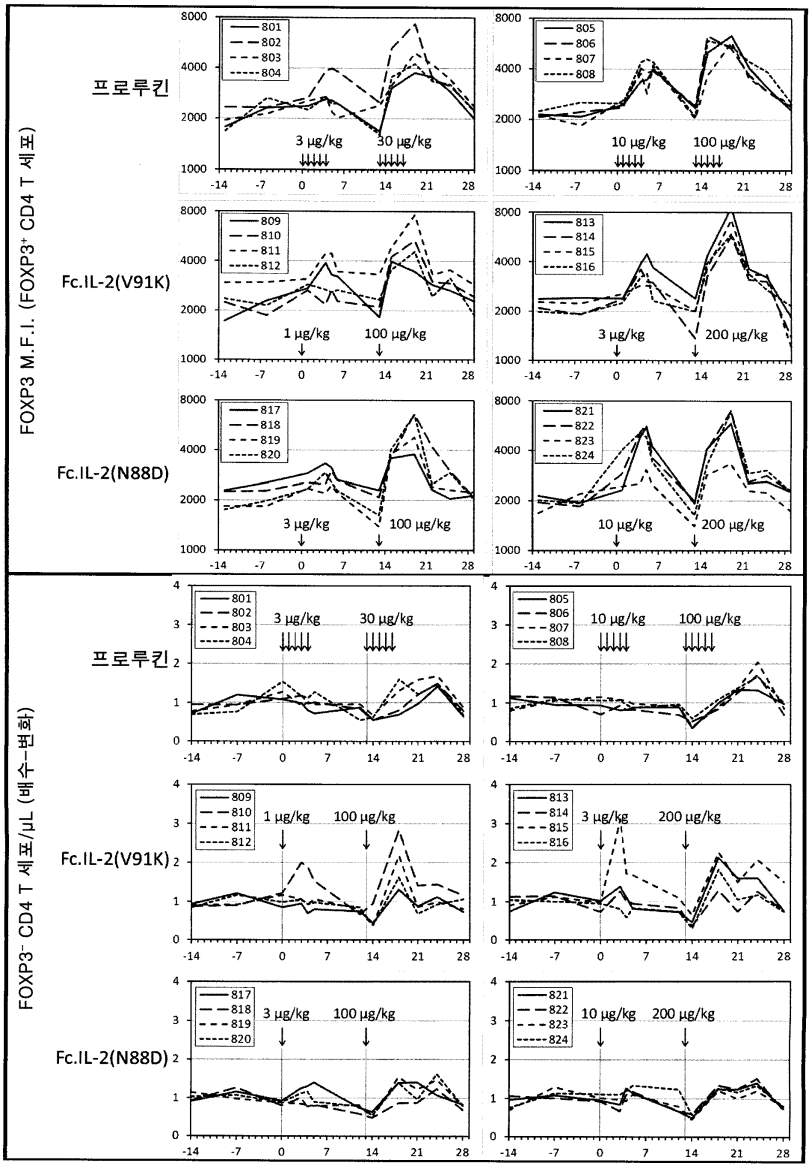
도면10b


FOXP3- CD8 T 세포/μL (베수-변화)
NK 세포/μL (베수-변화)
호산구/μL (베수-변화)
50 μg/kg S.C.
50 μg/kg I.V.
50 μg/kg s.c.
50 μg/kg i.v.
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
일

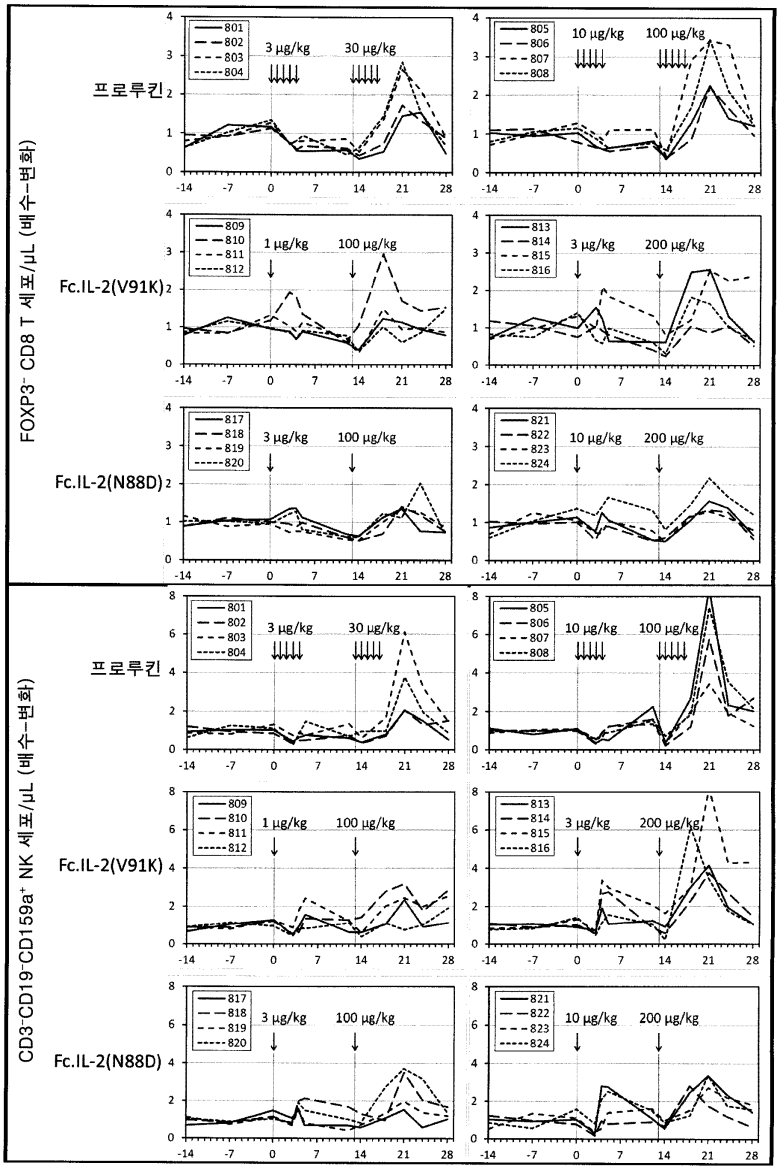
도면11a


CD4 T 세포의 FOXP3+ %
FOXP3+ CD4 T 세포/μL (배수-변화)
프로루킨
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
801
802
803
804
3 μg/kg
30 μg/kg
805
806
807
808
10 μg/kg
100 μg/kg
809
810
811
812
1 μg/kg
100 μg/kg
813
814
815
816
3 μg/kg
200 μg/kg
817
818
819
820
3 μg/kg
100 μg/kg
821
822
823
824
10 μg/kg
200 μg/kg

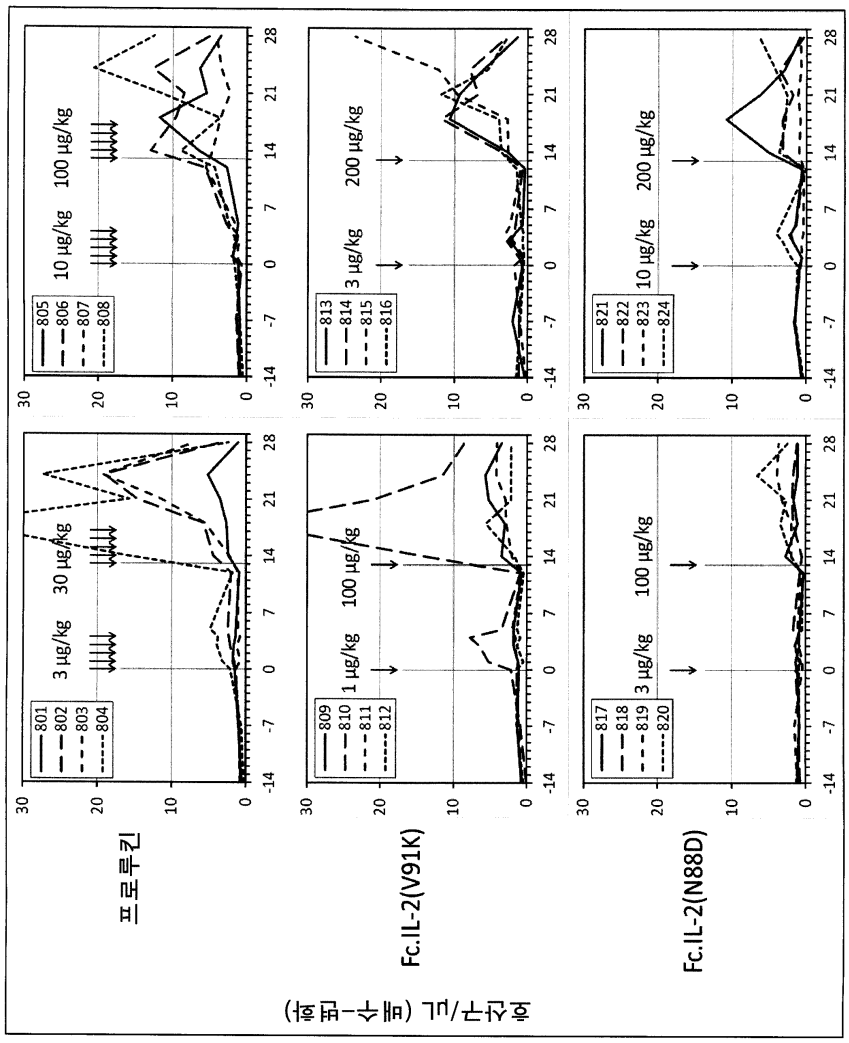
도면11b


FOXP3 M.F.I. (FOXP3+ CD4 T 세포)
프로루킨
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
3 μg/kg
30 μg/kg
10 μg/kg
100 μg/kg
1 μg/kg
200 μg/kg
FOXP3- CD4 T 세포/μL (배수-변화)

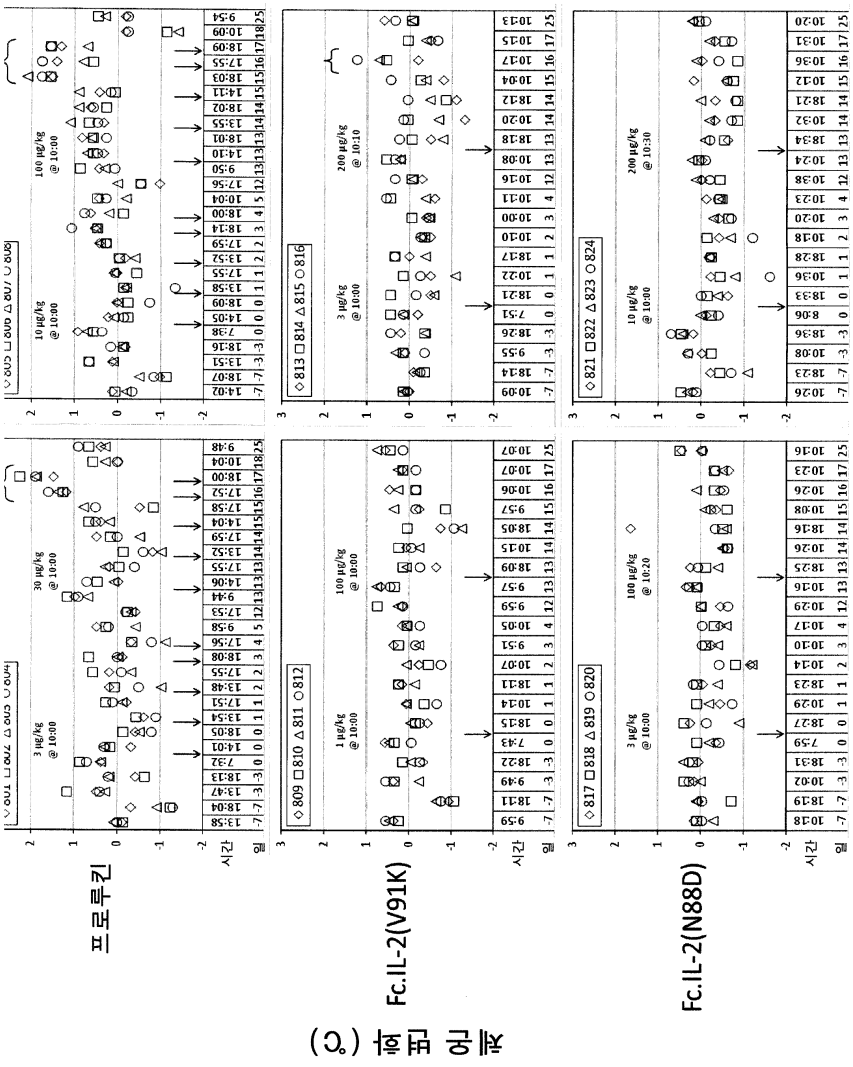
도면11c


FOXP3⁻ CD8 T 세포/μL (베수-변화)
프로루킨
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
801
802
803
804
3 μg/kg
30 μg/kg
805
806
807
808
10 μg/kg
100 μg/kg
809
810
811
812
1 μg/kg
100 μg/kg
813
814
815
816
3 μg/kg
200 μg/kg
817
818
819
820
3 μg/kg
100 μg/kg
821
822
823
824
10 μg/kg
200 μg/kg
CD3⁻CD19⁻CD159a⁺ NK 세포/μL (베수-변화)
프로루킨
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
801
802
803
804
3 μg/kg
30 μg/kg
805
806
807
808
10 μg/kg
100 μg/kg
809
810
811
812
1 μg/kg
100 μg/kg
813
814
815
816
3 μg/kg
200 μg/kg
817
818
819
820
3 μg/kg
100 μg/kg
821
822
823
824
10 μg/kg
200 μg/kg

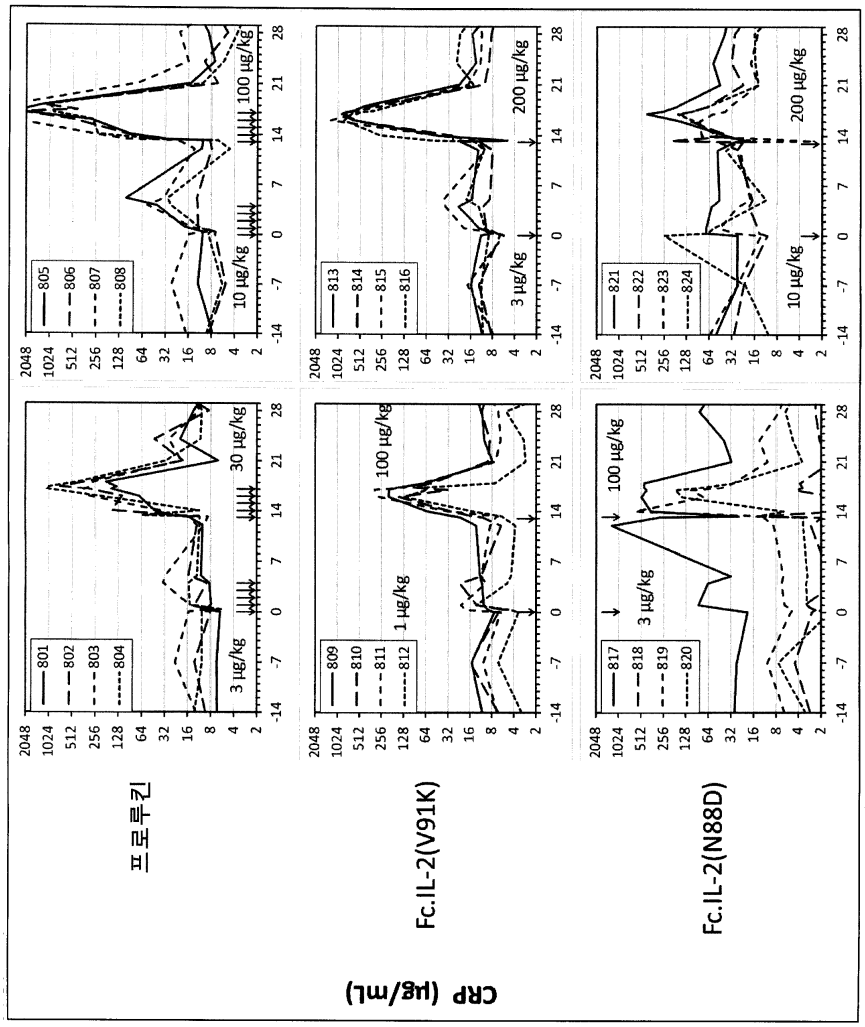
도면11d


호산구/μL (베수-변화)
프로루킨
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
3 μg/kg
30 μg/kg
100 μg/kg
1 μg/kg
10 μg/kg
200 μg/kg
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
30
20
10
0
-14
-7
0
7
14
21
28

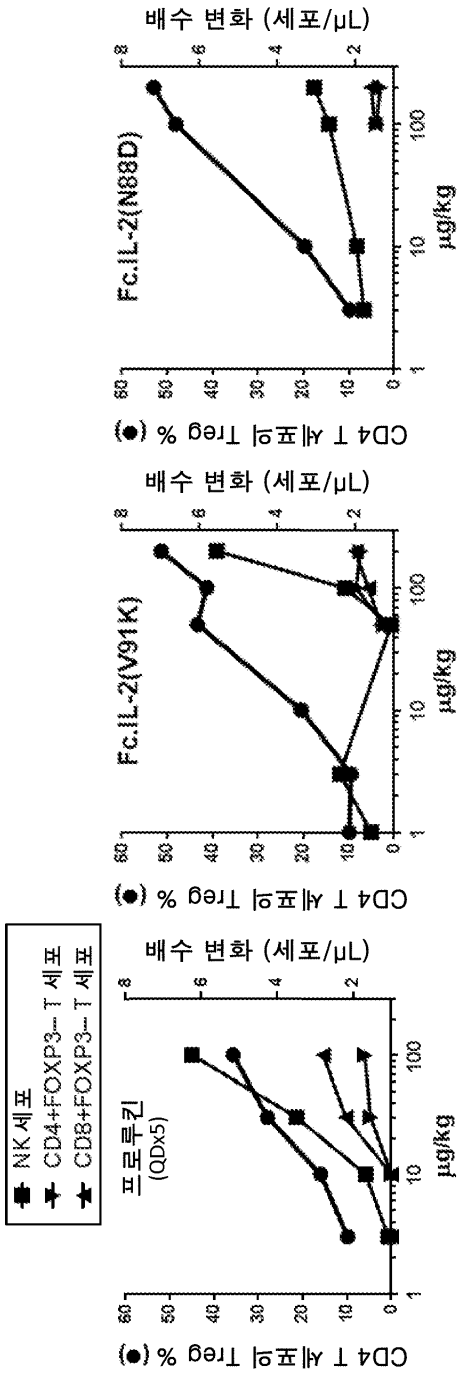
도면11e



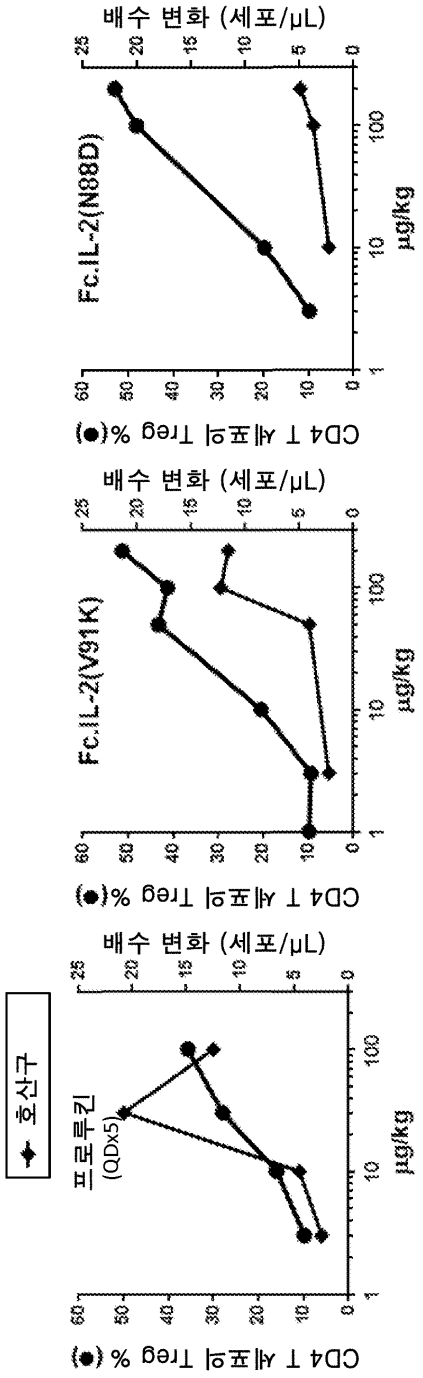
도면11f


CRP (μg/mL)
프로루킨
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
3 μg/kg
10 μg/kg
30 μg/kg
100 μg/kg
1 μg/kg
3 μg/kg
10 μg/kg
30 μg/kg
100 μg/kg
200 μg/kg

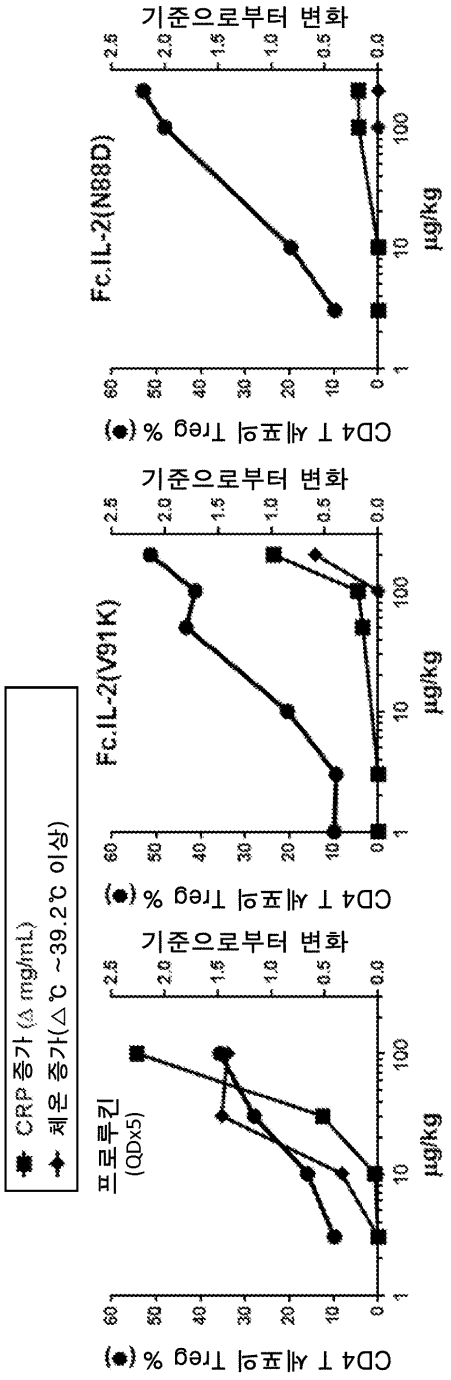
도면12a


NK세포
CD4+FOXP3− T 세포
CD8+FOXP3− T 세포
프로루킨
(QDx5)
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
CD4 T 세포의 Treg % (●)
배수 변화 (세포/μL)
μg/kg

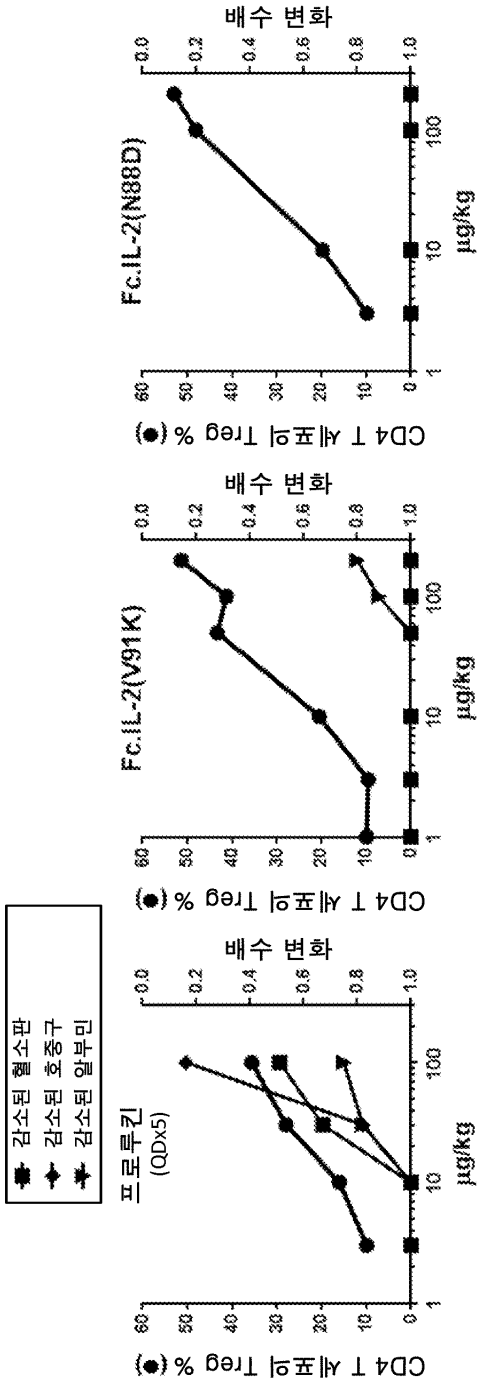
도면12b


호산구
프로루킨
(QDx5)
CD4 T 세포의 Treg %(●)
배수 변화 (세포/μL)
μg/kg
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)

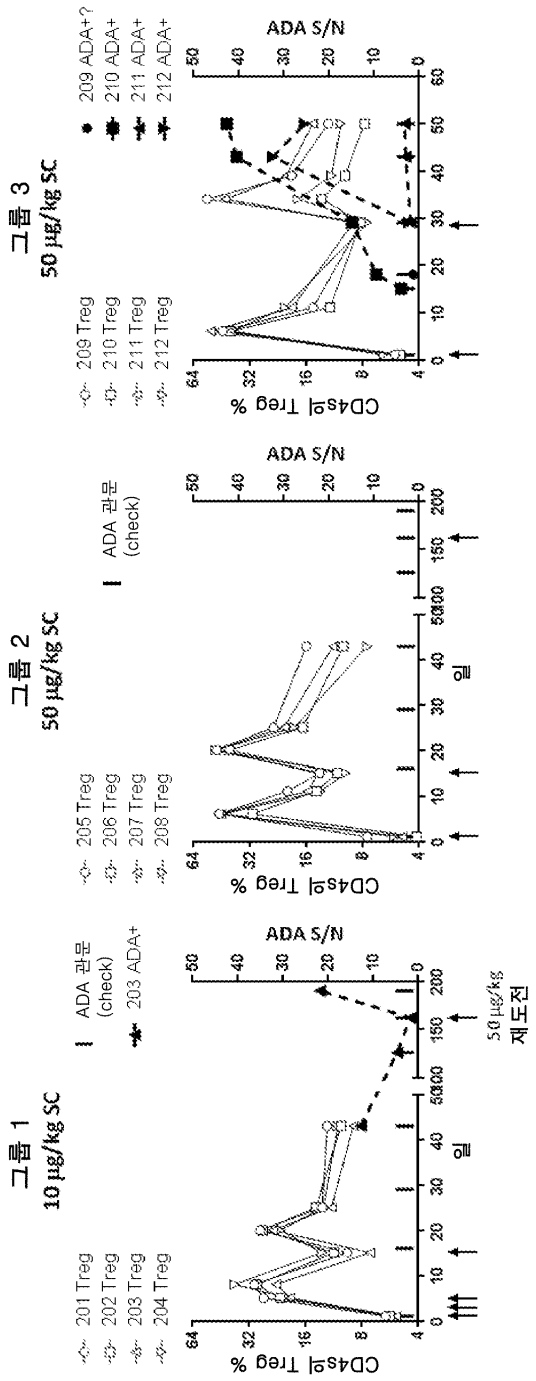
도면12c


CRP 증가 (Δ mg/mL)
체온 증가(△℃ ~39.2℃ 이상)
프로루킨
(QDx5)
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)
CD4 T 세포의 Treg % (●)
기준으로부터 변화
μg/kg

도면12d


감소된 혈소판
감소된 호중구
감소된 알부민
프로루킨
(QDx5)
CD4 T 세포의 Treg % (●)
배수 변화
µg/kg
Fc.IL-2(V91K)
Fc.IL-2(N88D)

도면13


그룹 1
10 μg/kg SC
그룹 2
50 μg/kg SC
그룹 3
50 μg/kg SC
201 Treg
202 Treg
203 Treg
204 Treg
205 Treg
206 Treg
207 Treg
208 Treg
209 Treg
210 Treg
211 Treg
212 Treg
ADA 관문 (check)
203 ADA+
209 ADA+?
210 ADA+
211 ADA+
212 ADA+
CD4+ Treg %
ADA S/N
일
50 μg/kg 재도전

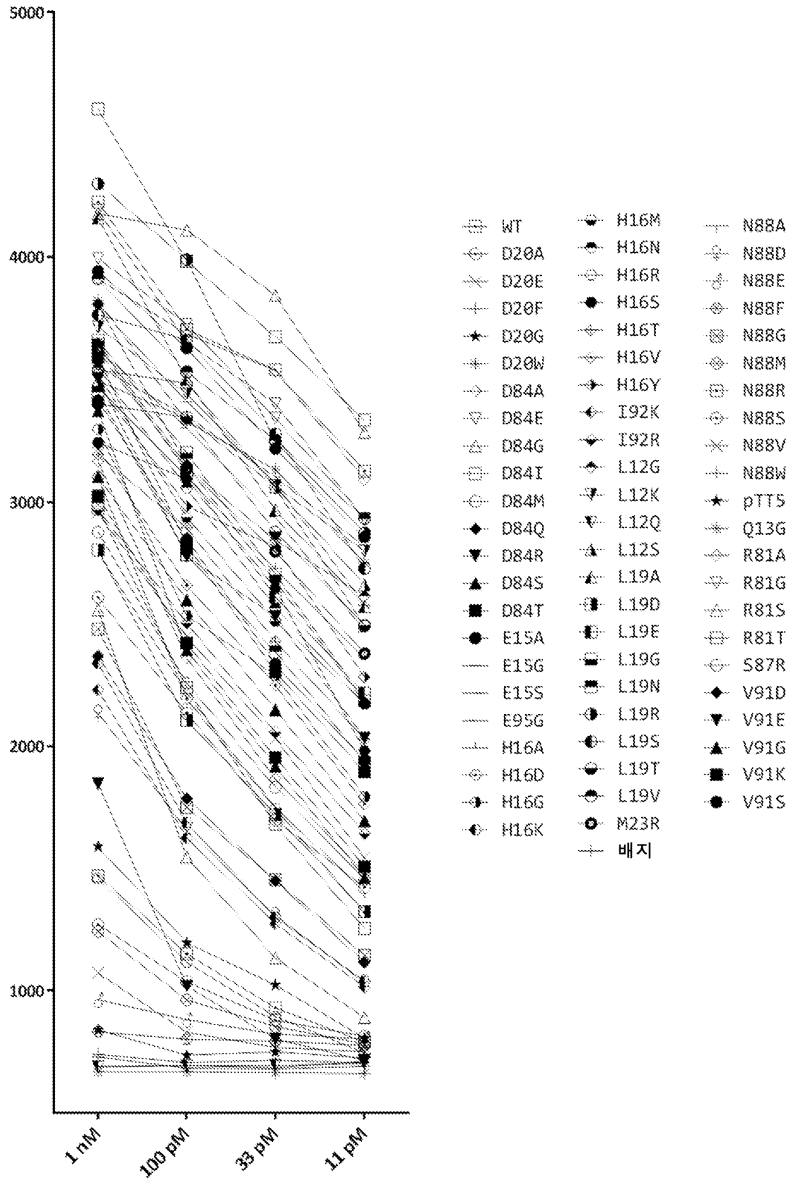
도면14

	L12	Q13	E15	H16	L19	D20	M23	R81	D84	S87	N88	V91	I92	L94	E95
A	1.18	0.82	1.26	2.51	2.05	1.61	0.68	1.61	1.53	-0.1	2.13	1.22	1.04	0.21	0.68
D	0.49	0.81	0.99	2.39	1.7	0	0.41	1.19	0	-0.4	1.1	0.52	0.29	-0.2	0.15
E	0.93	-0.1	0	1.01	1.58	0.49	0.01	0.93	2.4	-0.4	2.15	1.89	0.75	-0.9	-0
F	0.1	0.86	-0.5	0.97	-0.9	1.6	0.2	-0	0.98	-1.5	1.3	-0.6	0.18	-0	-0.5
G	1.36	1.08	1.51	3.06	2.73	1.83	0.82	1.62	2.11	0.19	2.78	1.88	1.29	0.32	1.11
H	-0.1	-0	0.29	0.42	0.18	0.55	0.39	0.52	1.64	-0.3	1.69	0.5	-0.1	0.04	0.84
I	-0.1	0.45	0.06	0.91	0.73	0.74	-0.1	1.01	1.76	-0.9	0.25	0.98	0	-0.6	0.48
K	1.19	0.25	0.85	3.98	-0.3	1.56	0.22	1.04	2.66	0.01	3.72	2.7	1.57	0.59	0.73
L	0	0.33	-0.1	1.47	0	0.57	0.14	1.11	1.16	-0.8	0.29	0.74	-0.3	0	0.12
M	1.09	-0.1	0.41	1.86	1.2	0.96	0	0.9	2.04	-1	2.17	1.09	0.72	0.09	0.64
N	0.26	0.66	0.68	1.59	1.31	0.16	0.26	1.38	0.66	-0.5	0	0.32	0.89	-0.3	0.5
P	0.89	0.24	1.01	2.18	0.97	0.86	0.34	1.36	1.18	-0.5	0.89	0.28	0.33	-0.1	0.08
Q	1.27	-0	0.21	0.94	0.98	0.61	-0.2	1.11	2.41	-0.2	1.46	0.73	-0.3	0.08	0.51
R	1.04	-0.2	0.48	2.69	1.17	1.33	1.19	0	1.69	1.15	2.19	1.23	1.8	0.47	1.03
S	1.35	0.85	1.3	2.73	2.33	1.25	0.89	1.71	2.06	0	2.19	1.54	0.8	0.24	0.68
T	1.11	0.6	0.88	1.91	1.58	1.16	0.67	1.69	2.3	-0.2	1.17	0.72	0.53	0.07	0.6
V	0.77	0.75	0.45	1.76	1.64	1.22	0.28	1.34	0.69	-0.3	2.2	-0	0.54	-0.1	0.31
W	-1.4	0.47	-0.7	-0.6	-2.4	3.88	0.08	-0.7	0.33	-0	2.88	-0.5	-0.3	-0.2	-0.4
Y	0.25	0.62	-0.2	1.55	-1.8	0.96	0.06	-0.3	0.82	-0.6	1.07	-0.4	-0.3	-0	0.63

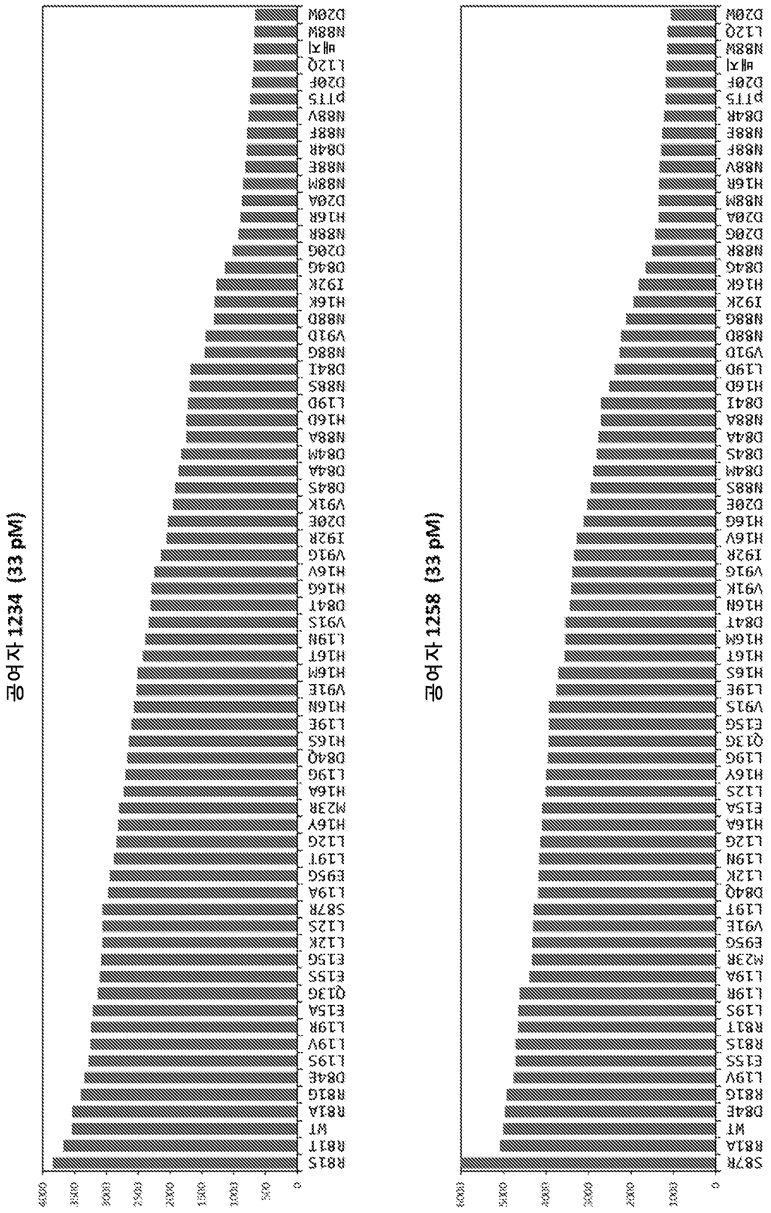
도면15

	L12	Q13	E15	H16	L19	D20	M23	R81	D84	S87	N88	V91	I92	L94	E95
A	2.9	3.4	4.8	12.1	7.0	6.0	3.5	5.4	8.1	1.4	11.7	8.4	5.6	-0.3	6.5
D	5.9	8.2	8.6	21.0	17.8		5.6	6.9		-3.4	14.4	13.5	9.8	0.1	3.6
E	6.9	2.5		13.7	12.1	19.0	4.1	4.3	1.6	-0.4	20.4	4.4	8.6	-1.2	
F	-3.0	-1.5	0.0	-3.9	-0.2	13.4	2.0	3.3	2.3	-7.7	26.4	0.3	4.1	-0.2	3.4
G	3.2	4.8	6.4	15.1	9.8	6.8	3.8	5.5	9.8	2.1	13.5	12.8	7.5	-0.1	8.6
H	4.4	1.1	-2.2		5.9	12.3	3.2	3.3	4.9	-5.9	21.3	4.2	12.0	-0.2	2.8
I	1.2	3.9	2.2	2.9	1.9	4.6	0.9	2.5	6.0	-1.8	12.7	1.2		-0.2	4.1
K		2.0	7.9	8.1		25.8	1.6	3.7	14.4	4.7	24.1	9.3	-3.0	1.3	8.6
L	-4.2	-1.1	-3.5	3.1	-1.7	5.1	1.4	2.2	2.8	-2.3	1.9	0.5	-1.9		3.4
M	-1.5	-0.6	-4.7	-4.0	-3.2	4.0		-2.2	7.0	-6.0	-0.9	-4.6	-7.4	0.0	-2.4
N	-1.0	2.8	6.4	7.7	5.9	-0.4	2.3	5.3	4.7	-1.9		4.2	-1.8	-0.3	6.9
P	2.4	2.6	3.9	7.1	7.0	7.5	3.1	4.7	6.9	0.2	13.1	4.0	2.1	-0.2	5.9
Q	1.9	0.2	-2.2	1.1	4.4	3.1	0.5	0.8	8.7	-2.7	3.0	-0.5	-5.7	0.1	1.4
R	-14.9	2.2	-0.8	6.6	-7.4	16.6	3.4		10.9	3.4	5.4	4.0	-4.5	1.3	4.7
S	2.1	0.3	4.5	10.6	6.1	2.4	3.2	5.6	6.2		9.0	6.7	5.2	-0.3	6.5
T	0.9	0.1	2.3	5.1	7.3	5.0	2.3	4.6	4.9	0.1	8.2	4.3	3.9	-0.5	4.2
V	1.3	-2.1	2.1	7.8	3.9	4.2	2.0	4.8	5.9	0.4	5.6		1.4	-0.3	5.7
W	-0.5	-1.9	-7.8	8.9	3.6	39.6	2.9	3.6	-0.5	-13.1	36.8	-0.9	2.9	-4.7	-1.2
Y	-6.0		1.0	-3.2	4.9	37.4	1.7	2.0	4.4	-13.2	27.0	-0.6	-5.4	-0.2	3.7

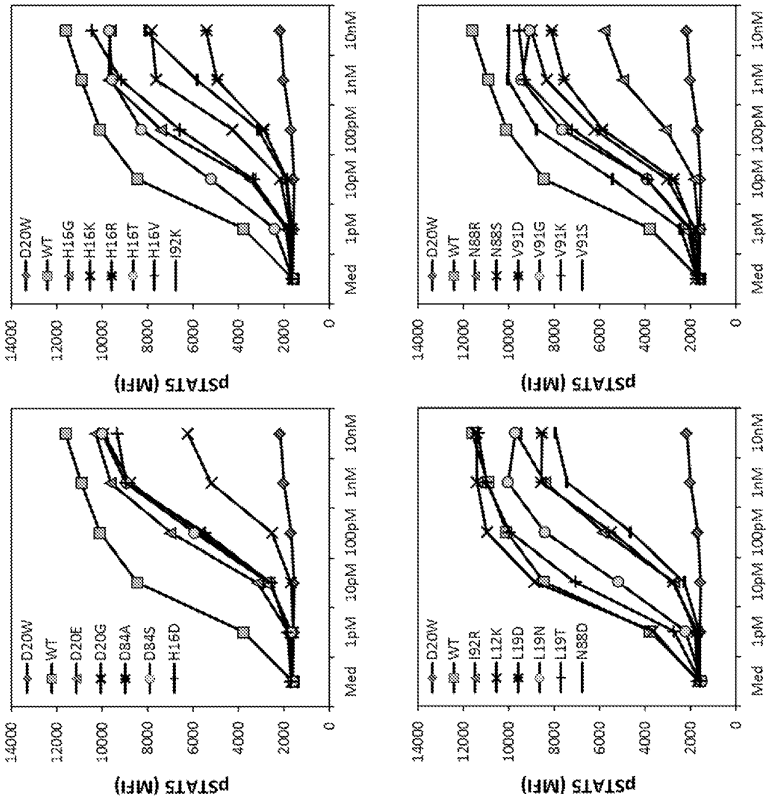
도면16a


5000
4000
3000
2000
1000
1 nM
100 pM
33 pM
11 pM
WT
D20A
D20E
D20F
D20G
D20W
D84A
D84E
D84G
D84I
D84M
D84Q
D84R
D84S
D84T
E15A
E15G
E15S
E95G
H16A
H16D
H16G
H16K
H16M
H16N
H16R
H16S
H16T
H16V
H16Y
I92K
I92R
L12G
L12K
L12Q
L12S
L19A
L19D
L19E
L19G
L19N
L19R
L19S
L19T
L19V
M23R
배지
N88A
N88D
N88E
N88F
N88G
N88M
N88R
N88S
N88V
N88W
pTT5
Q13G
R81A
R81G
R81S
R81T
S87R
V91D
V91E
V91G
V91K
V91S

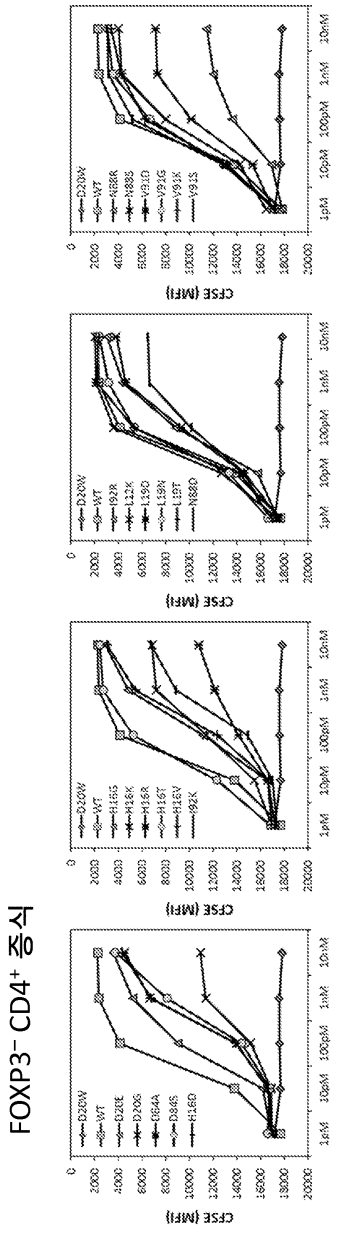
도면16b


공여자 1234 (33 pM)
R81S
R81T
WT
R81A
R81G
D84E
L19S
L19V
L19R
E15A
Q13G
E15S
E15G
L12K
L12S
S87R
L19A
E95G
L19T
L12G
M23R
H16Y
H16A
L19G
D84Q
H16S
L19E
H16N
V91E
H16M
H16T
L19N
V91S
D84T
H16G
V91G
I92R
D20E
V91K
D84S
D84A
D84M
N88A
H16D
L19D
D84I
N88G
V91D
N88D
H16K
I92K
D84G
D20G
N88R
H16R
D20A
N88M
N88E
D84R
N88F
N88V
D20F
P17S
L12Q
W88W
D20W
공여자 1258 (33 pM)
S87R
R81A
WT
D84E
R81G
L19V
E15S
R81S
R81T
L19S
L19R
L19A
M23R
E95G
V91E
D84Q
L19T
L12K
L19N
L12G
H16A
E15A
L12S
H16Y
L19G
Q13G
E15G
V91S
L19E
H16S
H16T
H16M
D84T
H16N
V91K
V91G
I92R
H16V
H16G
D20E
N88S
D84M
D84S
D84A
N88A
H16D
D84I
L19D
V91D
N88D
N88G
I92K
H16K
D84G
N88R
D20G
D20A
N88M
H16R
N88V
N88F
N88E
D84R
D20F
P17S
W88W
L12Q
D20W

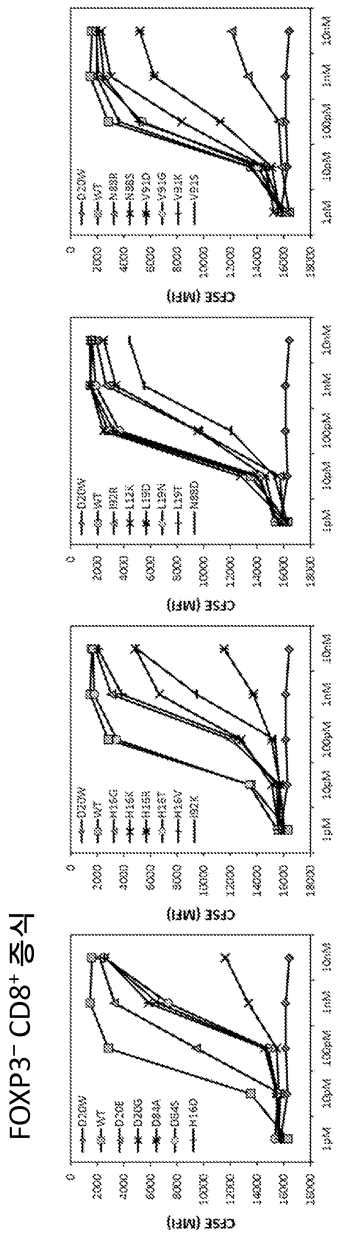
도면17


pSTAT5 (MFI)
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
Med
1pM
10pM
100pM
1nM
10nM
D20W
WT
H16G
H16K
H16R
H16T
H16V
I92K
D20W
WT
D20E
D20G
D84A
D84S
H16D
D20W
WT
N88R
N88S
V91D
V91G
V91K
V91S
D20W
WT
I92R
L12K
L19D
L19N
L19T
N88D

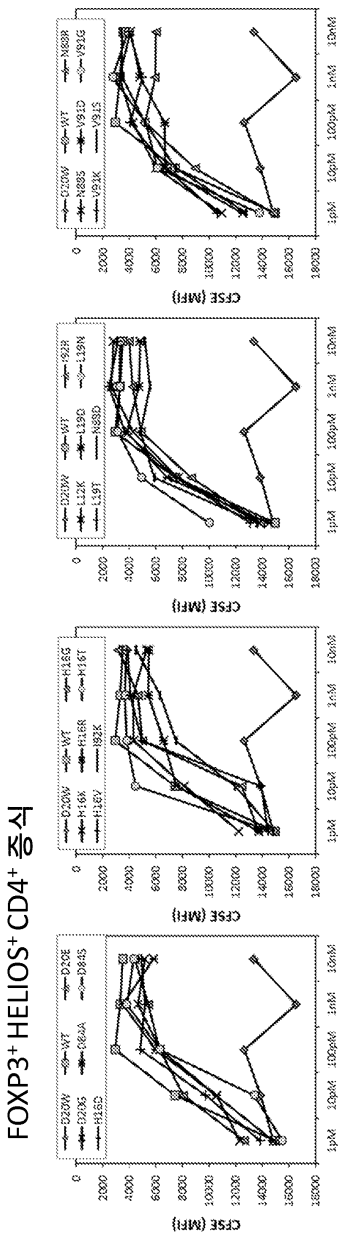
도면18a


FOXP3⁻ CD4⁺ 중식
CFSE (MFI)
D20N
WT
D20E
D20G
D64A
D34S
H16D
H16S
H16K
H16R
H16T
H16V
92K
92R
L12K
L15G
L19N
L19T
N88D
V91G
V91K
V91S
1pM
10pM
100pM
1nM
10nM

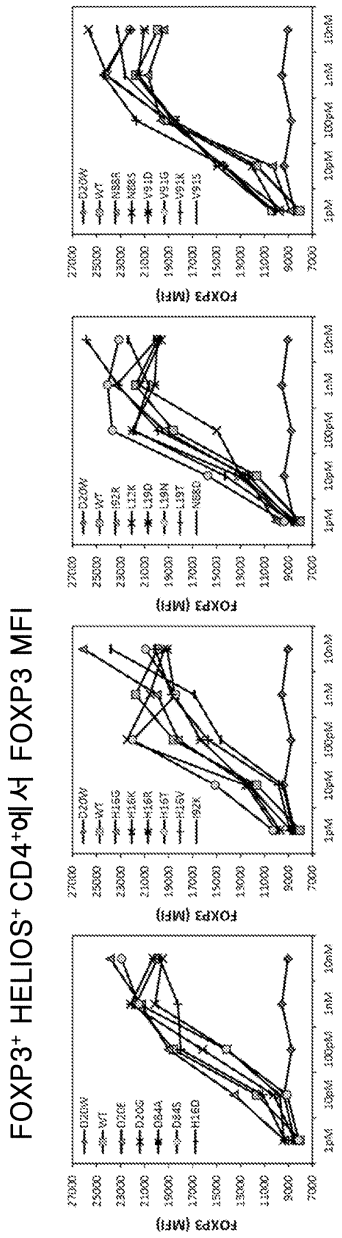
도면18b


FOXP3⁻ CD8⁺ 종식
CFSE (MFI)
D20W
WT
D20E
D20S
D84A
D84S
H16Q
H16K
H16R
H16T
H16V
R92K
H89R
L12K
E13D
L19N
L19T
N88D
D84N
H89S
V91D
V91G
V91K
V91S
1pM
10pM
100pM
1nM
10nM

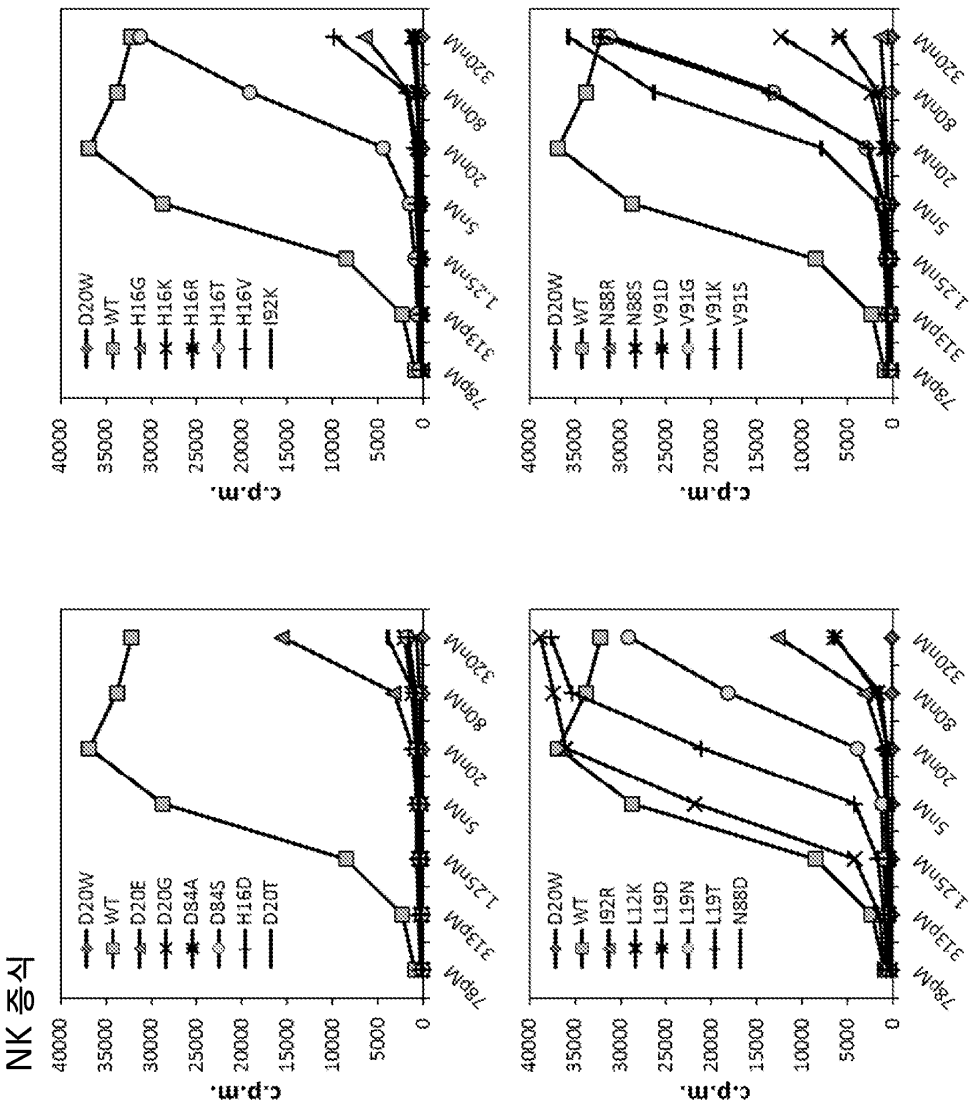
도면18c


FOXP3+ HELIOS+ CD4+ 종식
CFSE (MFI)
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
16000
18000
1μM
10pM
100pM
1nM
10nM
D220W
D220S
H16D
WT
C86AA
D84E
D84S
D220W
K68S
L12K
L19T
WT
L139Q
N85D
I92R
L139N
D220W
K16S
H16V
WT
H16R
I92K
H16G
M16T
D220W
K68S
V91D
V91S
WT
V91K
N88R
V91G

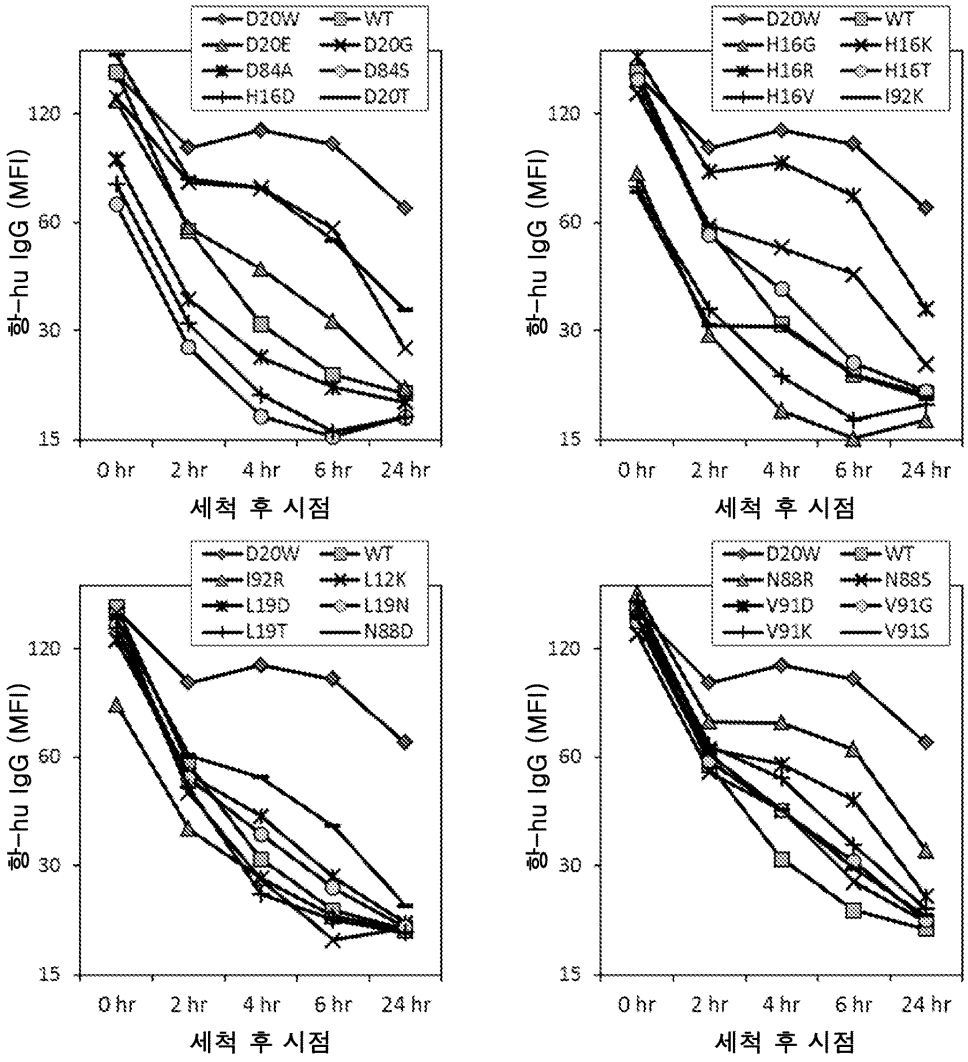
도면18d


FOXP3+ HELIOS+ CD4+에서 FOXP3 MFI
FOXP3 (MFI)
D210W
WT
D210E
D210G
D844
D845
H16D
H16G
H16R
H16K
H16T
H16V
P92K
P92R
L133K
L139D
L139N
L139T
N686S
V913D
V913G
V913K
V913S
1pM
10pM
100pM
1nM
10nM

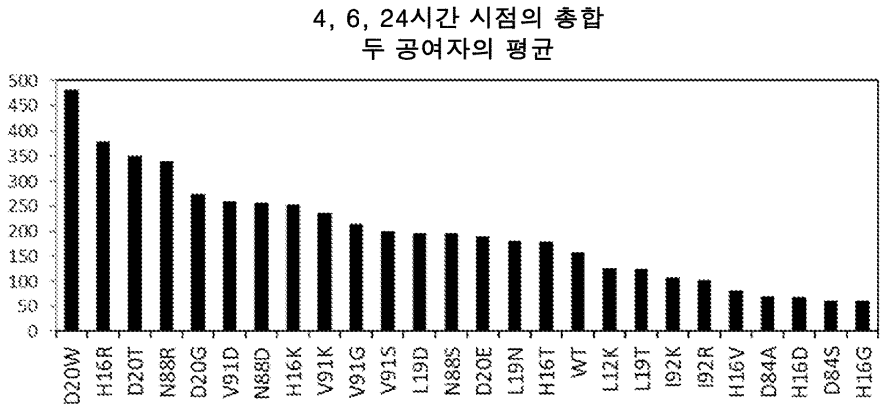
도면19


NK 동식
c.p.m.
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
D20W
WT
D20E
D20G
D84A
D84S
H16D
D20T
H16G
H16K
H16R
H16T
H16V
I92K
N88R
N88S
V91D
V91G
V91K
V91S
I92R
L12K
L19D
L19N
L19T
N88D
78pM
313pM
1.25nM
5nM
20nM
80nM
320nM

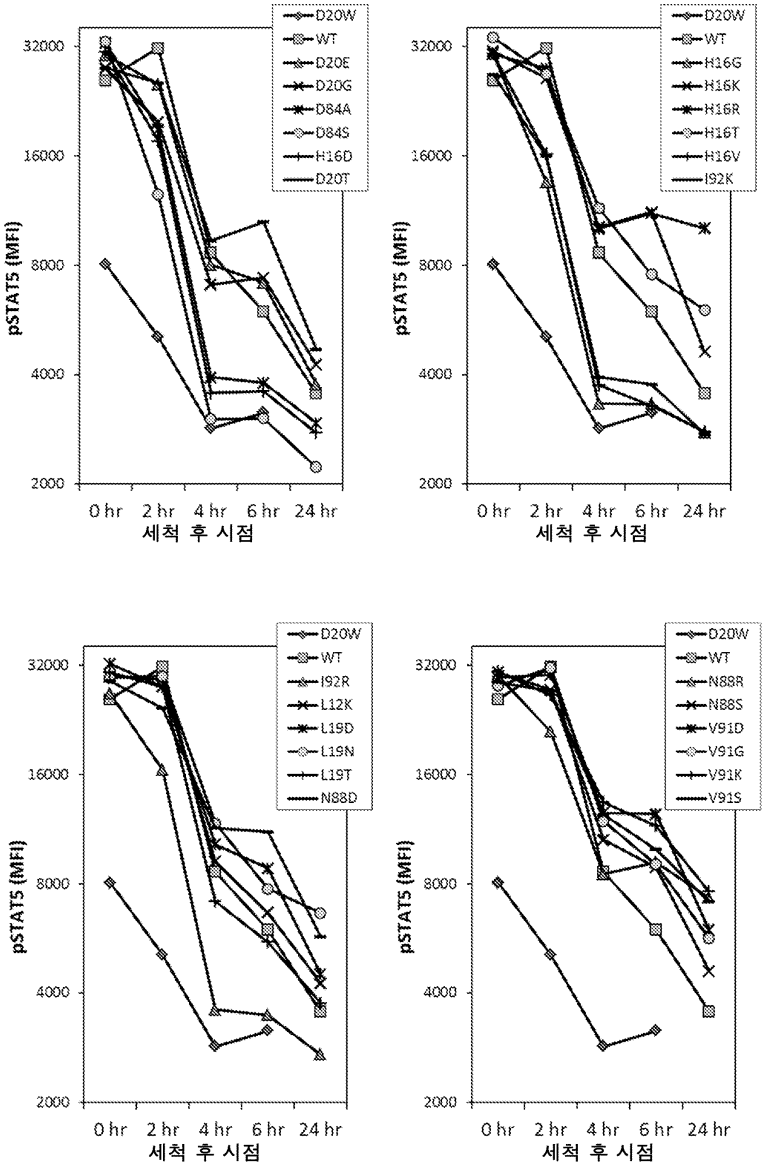
도면20a


D20W
WT
D20E
D20G
D84A
D84S
H16D
D20T
H16G
H16K
H16R
H16T
H16V
I92K
I92R
L12K
L19D
L19N
L19T
N88D
N88R
N88S
V91D
V91G
V91K
V91S
항-hu IgG (MFI)
120
60
30
15
0 hr
2 hr
4 hr
6 hr
24 hr
세척 후 시점

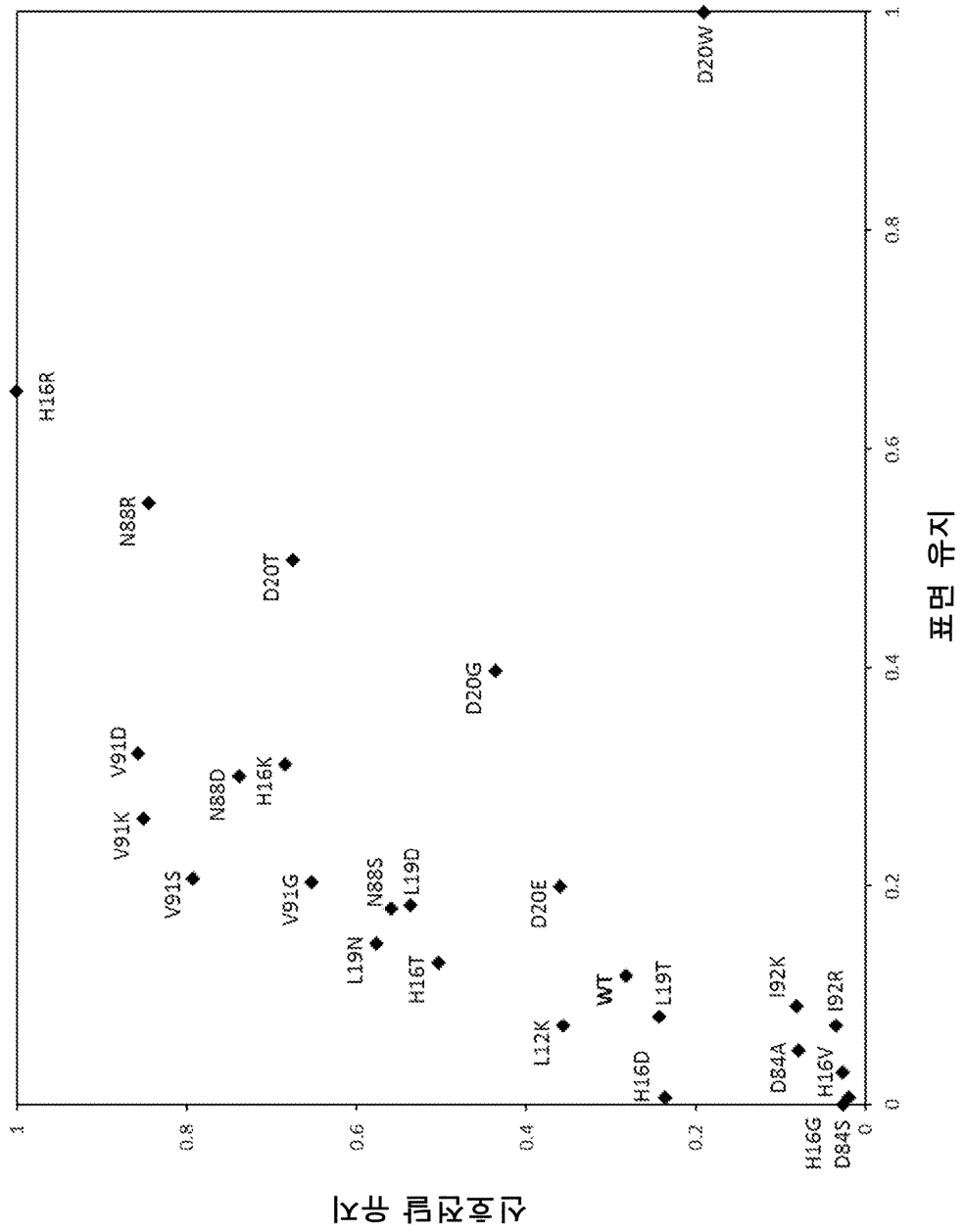
도면20b


4, 6, 24시간 시점의 총합
두 공여자의 평균
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
D20W
H16R
D20T
N88R
D20G
V91D
N88D
H16K
V91K
V91G
V91S
L19D
N88S
D20E
L19N
H16T
WT
L12K
L19T
I92K
I92R
H16V
D84A
H16D
D84S
H16G

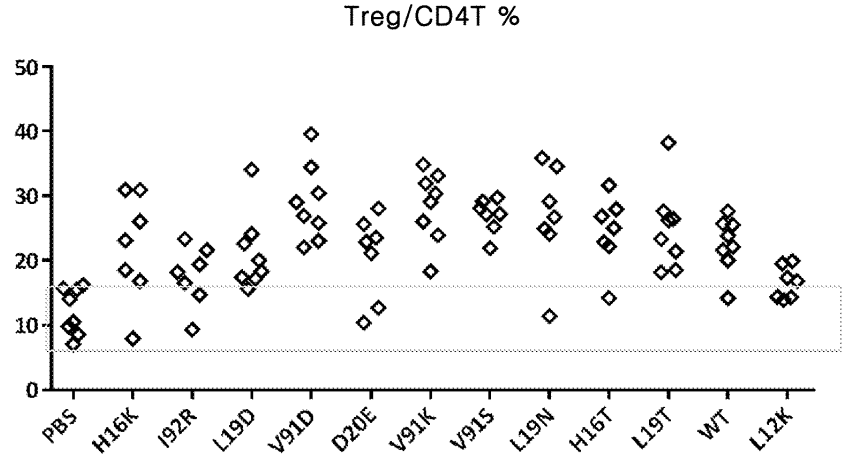
도면21


D20W
WT
D20E
D20G
D84A
D84S
H16D
D20T
pSTAT5 (MFI)
32000
16000
8000
4000
2000
0 hr
2 hr
4 hr
6 hr
24 hr
세척 후 시점
D20W
WT
H16G
H16K
H16R
H16T
H16V
I92K
pSTAT5 (MFI)
32000
16000
8000
4000
2000
0 hr
2 hr
4 hr
6 hr
24 hr
세척 후 시점
D20W
WT
I92R
L12K
L19D
L19N
L19T
N88D
pSTAT5 (MFI)
32000
16000
8000
4000
2000
0 hr
2 hr
4 hr
6 hr
24 hr
세척 후 시점
D20W
WT
N88R
N88S
V91D
V91G
V91K
V91S
pSTAT5 (MFI)
32000
16000
8000
4000
2000
0 hr
2 hr
4 hr
6 hr
24 hr
세척 후 시점

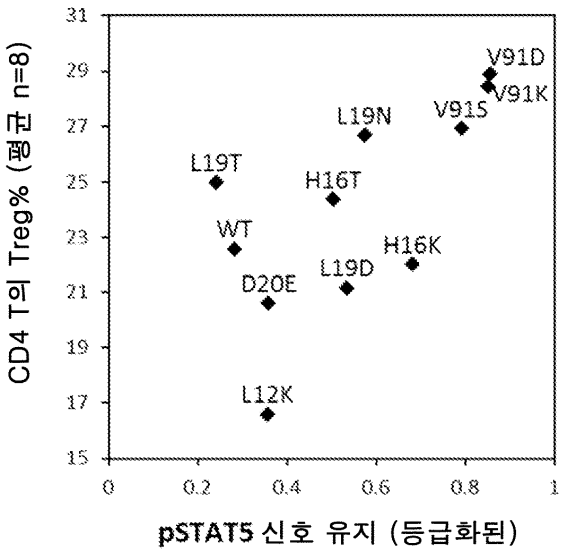
도면22


표면 유지
신호전달 유지
H16R
N88R
D20T
V91D
N88D
H16K
D20G
V91K
V91S
V91G
N88S
L19D
L19N
H16T
D20E
L12K
WT
L19T
H16D
I92K
D84A
H16V
I92R
H16G
D84S
D20W
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1

도면23a


Treg/CD4T %
0
10
20
30
40
50
PBS
H16K
I92R
L19D
V91D
D20E
V91K
V91S
L19N
H16T
L19T
WT
L12K

도면23b


CD4 T의 Treg% (평균 n=8)
pSTAT5 신호 유지 (등급화된)
V91D
V91K
V91S
L19N
L19T
H16T
WT
H16K
L19D
D20E
L12K
31
29
27
25
23
21
19
17
15
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1

도면24a

Fc(N297G_delK)::G4S::IL-2(L12G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQGQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L12K, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQKQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L12Q, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQQQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L12S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQSQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면24b

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(Q13G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC *DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLGLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E15A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLAHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E15G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLGHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E15S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLSHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면24c

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC *DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16D, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEDLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEGLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16K, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEKLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면24d

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16M, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEMLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16N, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC *DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLENLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLERLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLESLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면24e

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16T, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLETLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16V, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEVLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16Y, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEYLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLADLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면24f

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19D, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19E, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLEDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLGDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19N, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLNDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면24g

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLRDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLSDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19T, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLTDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19V, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLVDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면24h

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLALQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20E, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLELQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20F, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLFLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLGLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면24i

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20W, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLWLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(M23R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQRILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLAPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLGPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면24j

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLSPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81T, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLTPRDLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRALISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84E, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRELISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면24k

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRGLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84I, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRILISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84M, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRMLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84Q, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRQLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면241

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRRLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84T, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRTLISNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(S87R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLIRNINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면24m

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88A, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISAINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88E, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISEINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88F, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISFINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISGINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면24n

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88M, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISMINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISSINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88V, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISVINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88W, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISWINVIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면240

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91D, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINDIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91E, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINEIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINGIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91S, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINSIVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면24p

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(I92K, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVKVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(I92R, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVRVLELK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E95G, C125A)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC*DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK*
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
*DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*GG
GGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP
KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLGLK
GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFAQSIISTLT

도면25a

Fc(N297G_delK)::G4S::IL-2(L12G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaaGGGcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L12K, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaaAAGcaatt

도면25b

ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L12Q, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaaCAGcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L12S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc

도면25c

acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaaTCGcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(Q13G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgGGAtt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

도면25d

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E15A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
gGCGcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E15G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
gGGGcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

도면25e

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E15S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
gTCGcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

도면25f

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagGCCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16D, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagGACttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

도면25g

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagGGCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16K, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagAAGttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

도면25h

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16M, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagATGttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16N, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

도면25i

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagAACttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagCGCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

도면25j

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagAGCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16T, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagACCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

도면25k

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16V, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagGTCttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(H16Y, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

도면251

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagTACttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgccccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGCGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

도면25m

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19D, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGATgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGAGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

도면25n

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGGGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19N, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

도면25o

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgAATgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgCGGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

도면25p

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgTCGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19T, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgACGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

도면25q

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(L19V, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgGTGgacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg

도면25r

tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgGCCttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgGAGttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

도면25s

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20F, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgTTCttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgGGCttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

도면25t

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D20W, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttgTGGttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(M23R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

도면25u

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaAGGatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgG
CGccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

도면25v

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgG
GGccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

도면25w

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgT
CGccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(R81T, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgA
CGccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

도면25x

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggGCCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggGAGttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

도면25y

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggGGCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84I, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

도면25z

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggATCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84M, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggATGttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84Q, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

도면25aa

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggCAGttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggCGCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

도면25bb

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggAGCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(D84T, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

도면25cc

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacggACCttgatctccaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(S87R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatcCGCaatatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88A, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

도면25dd

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccGCTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccGAGatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

도면25ee

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88F, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccTTTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt

도면25ff

acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccGGTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88M, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccATGatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88S, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa

도면25gg

tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccAGTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88V, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccGTTatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

도면25hh

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(N88W, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccTGGatcaatgtgatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91D, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt

도면25ii

ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatGATatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91E, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatGAGatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg

도면25jj

```
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatGGGatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact
```

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(V91S, C125A)

```
atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatTCGatcgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
```

도면25kk

cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(I92K, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgAAGgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagtttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(I92R, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg

도면2511

gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgAGAgttttggagttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

IgG1Fc(N297G_delK)::G4S::huIL-2(E95G, C125A)

atggacatgagagtgcctgcacagctgctgggcctgctgctgctgtggct
gagaggcgccagatgcgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac
ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaag
gacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtgga
cgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg
tggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagc
acgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaa
tggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg
tacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggg
agagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctg
gactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagag
caggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctc
tgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggt
ggtggaagcgctccaacttcctcctccactaagaagactcaattgcaatt
ggagcacttgttgttggacttgcaaatgatcttgaatggtatcaataatt
acaagaatccaaagttgactcggatgttgacttttaagttttacatgcca
aagaaggctactgagttgaagcacttgcaatgtttggaggaggagttgaa
gccattggaggaggttttgaatttggctcaatccaagaattttcacttgc
ggccacgggacttgatctccaatatcaatgtgatcgttttgGGGttgaag
ggttccgagactacttttatgtgtgagtacgctgacgagactgctactat
cgttgagttttgaatcggtggatcacttttgctcaatccatcatctcca
ctttgact

경쇄 가변 도메인 아미노산 서열

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4
9D6	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLDSDEGNTYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	TLSYRAS	GVPDRFSGTGSDTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQRIEFPLT	FGGGTKVEIKR
2C3	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC	RASQSFSSSYLV	WYQQKPGQAPRLLIY	GASSRAT	GIPDRFGGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC	QQYGSSPLT	FGGGTKVEIKR
14C9	DIVLTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSHHLIHSDGNTYLS	WLQQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFTGSGTGTDFTLKISRVEAGDVGVYYC	MQTTQFPT	FGQGTKVEIKR
8B12	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQNLVQSDGNTYLS	WLHQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYFC	MQTTQFPT	FGQGTKVEIKR
16A4	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQILVNSDGNTYLS	WLHQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQTTQFPT	FGQGTKVEIKR
16E1	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQSLVRSDGNTYLS	WLHQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQTTQFPT	FGQGTKVEIKR
13A1	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSHSLVHSDGHTYLS	WLQQRPGQPPRLLLY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQTTQFPT	FGGGTKVEIKR
8F10	DIAMSQSPLSLPVTPGEPASMSC	RSSQSLLHSNGFNYLD	WYLQKPGQSPQVLIH	LGSDRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIKR
12C4	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGFNYLD	WFLQKPGQSPQPLIY	LGSDRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIKR
9B12	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGFNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSDRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIKR
3H5	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQSLVNIDGSTHLS	WLQQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQTTQFPT	FGQGTRLEIKR
18A6	EIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQSLVQSDGITYLS	WLQQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQTTQFPT	FGQGTKVEIKR
10A6	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQSLVNSDGNTYLN	WLQQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQATQFPT	FGQGTKVEIKR
10H7	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSHNLVRSDGNTYLS	WLQQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVGAEDVGVYYC	MQATQFPT	FGQGTRLEIKR
15A10	NIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSQSLVQTDGNTYLS	WLQQRPGQPPRPLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQVTQFPT	FGQGTRLEIKR
12D2	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSHNLIHSDGNTYLS	WLHQRPGQPPRLLIY	KISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQTSQFPT	FGGGTKVEIKR
9B10	DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC	RSSHNLLHSDGNTYLS	WLQQRPGQPPRLLIY	EISNRFS	GVPDRFSGSGAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQVTQFPT	FGGGTKVEIKR
17D3	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC	RASQSVSSSYLA	WYQQKPGQAPRLLIY	GASSRAT	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC	QQYGSSPLT	FGGGTKVEIKR
15G11	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC	RASQSVSSRYLA	WYQQKPGQAPRLLIH	GPFSRAT	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC	QQYGNSSIT	FGQGTRLEIKR
14D7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQTISSYLN	WYQQKPGKAPKVLIY	AASSFQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QQSHYIPRT	FGQGTKVEIKR
18F3	SYELTQPPSVSVSPGQTARIAC	SGDALPRKFAY	WYQQKSGQAPVLVIS	EDSRRPS	GIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYC	FSTDSSANHRV	FGGGTKLTVLG
17D9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQDIRNDLG	WYQQKPGKAPKRLIY	AASSLQS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTIGSLQPEDFTTYYC	LQHNSYPLT	FGGGTKVEIKR
21F8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQGIRDDLG	WYQQKPGKAPKRLIY	IATSLQS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	LQHISYPWT	FGQGTKVEIKR
22B9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQDIRDDLG	WYQQKPGKAPKRLIY	VASSLQS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	LQHISYPWT	FGQGTKVEIKR
21D10	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQDIRDDLG	WYQQKPGKAPKRLIY	VVSSLQS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	LQHNGYPWT	FGQGTKVEIKR
14A6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQGIGDDLG	WYQQKPGKAPQRLIY	SASSLPS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	LQHNSYPRS	FGQGTKLEIRR
11D6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASQDIEHDLG	WYQQKPGKAPKRLIY	AASTLPS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	LQHNSFPRS	FGQGTQLEIKR
10A9	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC	RSTQSLLDGDDGNTLLD	WYLQKPGQSPQLLIY	TLSYRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQRLEFPLT	FGGGTKVEIKR
16E3	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLDSDEGNTFLD	WYLQKPGQPPQLLIY	TLSYRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQRIEFPLT	FGGGTKVEIKR
14G7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQDISNYLN	WYQQKPGKAPKLLIY	DASNLET	GVPSRFSGSGSETDFTFTISSLQPEDIATYYC	QQYENLPFT	FGPGTKVDIKR
5H3	SYELTQPPSVSVSPGQTARITC	SGDALPRQYAY	WYQQKPGQAPMLVIY	KDSERPS	GIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYC	QSADSSGTYVV	FGGGTKLTVLG
2B12	SYELTQPPSVSVSPGQTARITC	SGDALPRKYAY	WYQQKSGQAPVLVIY	EDSKRPS	GIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYC	YSTDSSGNHYV	FGTGTKVTVLG
26H7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQDISNYLN	WYQQKPGKAPKFLIY	DASNLET	GVPSRFSGSGSGTDFFFTISNLQPEDIATYFC	QQDDNLPFT	FGPGTKVDIKR
26C12	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	QASQDISNYLN	WYQQKPGKAPKLLIY	DASNLET	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATFYC	QQYDNLPFT	FGPGTKVDIKR
2H11	SYELTQPPSVSVSPGQTARITC	SGDALPRKFAY	WYQQKSGQAPVLVIY	EDRKRPS	GIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYC	YSTDRSGDHVV	FGGGTKLTVLG
18H9	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC	RASQGISNWLV	WYQQKPGKPPKLLIY	AASSLQN	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQTEDFATYYC	QQALSFPWT	FGPGTKVEVKR

도면27a

경쇄 핵산 서열

9D6

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGAGGGAAACACCTATTTGGACTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACA
GCTCCTGATCTATACGCTTTCCTATCGGGCCTCTGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCACTGGGTCAGACACTGAT
TTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAACGTATAGAGTTTCCTC
TCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

2C3

GAAATTGTATTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA
GTCAGAGTTTTAGCAGCAGCTACTTAGTCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG
TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCGGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAT
CAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

14C9

GATATTGTGCTGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCATCACCTCATACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCACTGGCAGTGGGACAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGGGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACGT
TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

8B12

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCCAG
TCAAAACCTCGTTCAAAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCACCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTTCTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACGTT
CGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

도면27b

16A4

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATTTCCTGCAGGTCTAG
TCAAATCCTCGTAAACAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCACCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACGT
TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

16E1

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAAAGCCTCGTACGCAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCACCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACT
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACG
TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

13A1

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCACAGCCTCGTACACAGTGATGGACACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTACTTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCCACTTT
CGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

8F10

GATATTGCGATGAGTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATGTCATGCAGGTCTA
GTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATTCAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGGT
CCTGATCCATTTGGGTTCTGATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT
ACATTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAATTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCTCA
CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

도면27c

12C4

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAGAGCCTCCTACATAGTAATGGATTCAACTATTTGGATTGGTTCCTGCAGAAGCCAGGACAGTCTCCACAGCCC
CTGATCTATTTGGGTTCTGATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTA
CACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCA
CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

9B12

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATTCAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTC
CTGATCTATTTGGGTTCTGATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTA
CACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCA
CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

3H5

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATATCCTGCAGGTCCAG
TCAAAGCCTCGTAAACATTGATGGAAGTACCCACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACT
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAGATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTCCCCACC
TTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACGA

18A6

GAAATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATTTCCTGCAGGTCTAG
TCAAAGCCTCGTTCAGAGTGATGGAATCACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTACACAATTTCCGACGT
TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

도면27d

10A6

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAAAGCCTCGTAAACAGTGATGGAAACACCTACTTGAATTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACT
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTACACAATTTCCGACG
TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGA

10H7

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCCAG
TCACAACCTCGTACGCAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACT
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAAATCAGCAGGGTGGGAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTACACAATTTCCCACC
TTCGGCCAAGGGACGCGACTGGAGATTAAACGA

15A10

AATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAAAGCCTCGTACAAACTGATGGAAACACATATTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACC
CCTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTTTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTC
ACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAGTAACACAATTTCCCACC
TTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACGA

12D2

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGTAGGTCTAG
TCATAACCTCATACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCACCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATAAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCGGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAACTTCACAGTTTCCCACTTT
CGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

도면27e

9B10

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTCACCTGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCATAACCTCCTACACAGTGATGGAAACACCTACTTGAGTTGGCTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGCCTCCAAGACTC
CTAATTTATGAGATTTCTAACCGGTTCTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGTGGCAGTGGGGCAGGGACAGATTTCA
CACTGAAAATCAGCAGGGTGGAAGCTGAGGATGTCGGGGTTTATTACTGCATGCAAGTTACACAATTTCCCACTTT
CGGCGGCGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

17D3

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCA
GTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG
TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAT
CAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

15G11

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGTAGGGCCA
GTCAGAGTGTTAGCAGCAGGTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCCATG
GTCCATTCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT
CAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAATTCATCGATCACCTTCGGCCAA
GGGACACGACTGGAGATTAAACGA

14D7

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGACCATTAGCAGTTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATCTATGCTGC
ATCCAGTTTCCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC
AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTCACTATATCCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGA
CCAAGGTGGAAATCAAACGA

도면27f

18F3

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAAACGGCCAGGATCGCCTGCTCTGGAGAT
GCATTGCCAAGAAAATTTGCTTATTGGTACCAGCAGAAGTCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTCTGAGGACA
GCAGACGACCCTCCGGGATCCCTGAGAGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAATGGCCACCTTGACTATCAGTG
GGGCCCAGGTGGAGGATGAAGCTGACTACTACTGTTTCTCAACAGACAGCAGTGCTAATCATAGGGTATTCGGCG
GAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

17D9

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGACATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTG
CATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCG
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTACAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGCTCACTTTCGGCGGAGG
GACCAAGGTGGAGATCAAACGA

21F8

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGGCATTAGAGATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATATTG
CAACCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCA
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATATTAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGA

22B9

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGACATCAGAGATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGTTG
CATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCA
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATATTAGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGA

도면27g

21D10

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGACATTAGAGATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGTTG
TATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACAATCA
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATGGTTACCCGTGGACGTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAACGA

14A6

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGGCATTGGAGATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGAAAAGCCCCTCAGCGCCTGATCTATTCTG
CATCCAGTTTGCCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCA
GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCGCAGTTTTGGCCAGGG
GACCAAGCTGGAGATCAGACGA

11D6

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAA
GTCAGGACATTGAACATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTG
CATCCACTTTGCCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAG
CAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTTCCCTCGCAGTTTTGGCCAGGGGA
CCCAGCTGGAGATCAAACGA

10A9

GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAC
TCAGAGCCTCTTGGATGGTGATGATGGAAACACCCTTTTGGACTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACA
GCTCCTGATCTATACGCTTTCCTATCGGGCCTCTGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGCACTGAT
TTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAACGTTTAGAGTTTCCTC
TCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

도면27h

16E3

GACATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCTTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAG
TCAGAGCCTCTTGGATAGTGATGAAGGAAACACCTTTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGCCTCCACA
GCTCCTGATCTATACGCTTTCCTATCGGGCCTCTGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGCACTGAT
TTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAACGTATAGAGTTTCCTC
TCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGA

14G7

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA
GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGC
ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGAGACAGATTTTACTTTCACCATCAGC
AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATGAAAATCTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGAC
CAAAGTGGATATCAAACGA

5H3

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAGACGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGAT
GCATTGCCAAGGCAATATGCTTATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTATGCTGGTGATATATAAAGAC
AGTGAGAGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAACAGTCACGTTGACCATCAGT
GGAGTCCAGGCAGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTCAATCAGCAGACAGCAGTGGTACTTATGTGGTATTCGGC
GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

2B12

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAAACGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGAT
GCATTGCCAAGAAAATATGCTTATTGGTACCAGCAGAAGTCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGAGGAC
AGCAAACGACCCTCCGGGATCCCTGAGAGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAATGGCCACCTTGACTATCAGTG
GGGCCCAGGTGGAGGACGAAGCTGACTACTACTGTTACTCAACAGACAGCAGTGGTAATCATTATGTCTTCGGAA
CTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGT

도면27i

26H7

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA
GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTACGATGC
ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTTTTTTCACCATCAGC
AACCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTTCTGTCAACAGGATGATAATCTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGAC
CAAAGTGGATATCAAACGA

26C12

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGA
GTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTACGATGC
ATCCAATTTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACCATCAGC
AGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATTTTACTGTCAACAGTATGATAATCTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGAC
CAAAGTGGATATCAAACGA

2H11

TCCTATGAGCTGACACAGCCACCCTCGGTGTCAGTGTCCCCAGGACAAACGGCCAGGATCACCTGCTCTGGAGAT
GCATTGCCAAGAAAATTTGCTTATTGGTACCAGCAGAAGTCAGGCCAGGCCCCTGTGCTGGTCATCTATGAGGAC
AGGAAACGACCCTCCGGGATCCCTGAGAGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGGACAATGGCCACCTTGACTATCAGT
GGGGCCCAGGTGGAGGATGAAGCTGACTACTACTGTTACTCAACAGACCGCAGTGGTGATCATGTGGTATTCGGC
GGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT

18H9

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGA
GTCAGGGTATTAGCAACTGGTTAGTCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAACCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGC
ATCCAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC
AGCCTGCAGACTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTCTCAGTTTCCCGTGGACGTTCGGCCCAGGGA
CCAAGGTGGAAGTCAAACGA

중쇄 가변 도메인 아미노산 서열

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4
9D6	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFT	SYWIG	WVRQMPGKGLEWMG	IIHPGDSDTRYSPSFQG	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAIYYCTR	QGRSFYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
2C3	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFT	SYWIG	WVRQMPGKGLEWMG	IIYPGDSDTRYSPSFQG	QVTISADKSISAAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	QQVAGMLDY	WGQGTLVTVSS
14C9	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	IYGMH	WVRQAPGKGLEWVT	VIWYDGSNEYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	EDFDSHYGMDV	WGQGTTVTVSS
8B12	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGMH	WVRQAPGKGLEWVA	VIWYDGSNEYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMHSLRAEDTAVYYCAR	EEWFGEADYGMDV	WGQGTTVTVSS
16A4	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGMH	WVRQAPGKGLEWVA	VIWYDGSNEYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDWFGEADYGMDV	WGQGTTVTVSS
16E1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	NYGMH	WVRQAPGKGLEWVT	VIWNDGSNEYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAR	EDWLGEADYGMDV	WGQGTTVTVSS
13A1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGMH	WVRQAPGKGLEWVA	VIWYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	EEWELEDYGMDV	WGQGTTVTVSS
8F10	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGMY	WVRQAPGKGLEWVA	VIWYDGSNKYYVDSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	GAVAGTGRDYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
12C4	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGMY	WVRQAPGKGLEWVA	VIWYDGSNKYHGDSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	GAVAGTGRDYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
9B12	QVQLVESGGGVVQPGRSQRLSCAASGFTFS	SYGMY	WVRQAPGKGLEWVA	VIWYDGSNKNYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYHCAK	GTVAGTGRDYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
3H5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SFGMH	WVRQAPGKGLEWVA	VIWFDGSNKYYVDSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DDFWSDYPFDY	WGQGTLVTVSS
18A6	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFR	SYGMH	WVRQAPGKGLEWVA	VISDDGSNKYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRPEDTAVYYCAR	DLYSSAWPFDY	WGQGTLVTVSS
10A6	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYDIH	WVRQAPGKGLEWVA	VIWNDGSIKYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DGEQWRGFDY	WGQGTLVTVSS
10H7	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYDIH	WVRQAPGKGLEWVA	VIWYDGSIKYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	DQEQWLAFDY	WGQGTLVTVSS
15A10	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	TYGMH	WVRQAPDMGLEWVA	VIWYDGSNKYYADSVKG	RFTISRDISKNTLYLEMNSLRAEDTAVYYCAR	DNWGSDAFDI	WGQGTMVTVSS
12D2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	TYAMH	WVRQAPGKGLEWVA	VIWYDGINKYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	GSYYDSSGYYYGEDFDY	WGQGTLVTVSS
9B10	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYAMH	WVRQAPGKGLEWVA	VIWYDGINKYYADSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	GSYYDSSGYYFGEDFDY	WGQGTLVTVSS
17D3	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS	DYYMS	WIRQAPGKGLEWVS	YISSSGSIIFYADSVKG	RFTMSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCVR	RISITPFDY	WGQGTLVTVSS
15G11	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLS	NARMGVS	WIRQPPGKALEWLA	HIFSNDEKSYSTSLKS	RLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYCVR	IPRWLQPPYYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
14D7	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIS	SGGYYWN	WIRQHPGKGLEWIG	YIYYSGNTHYNPSLKS	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVIAADTAVYYCAR	DWGRDAFDI	WGQGTMVTVSS
18F3	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSIS	SGGYYWS	WIRQHPGKGLEWIG	YIYYSGSTDYNPSLKS	RGIISGDTSKNQFSLKLNSVTAADTAVYYCAR	EGRFGELGSYYFDY	WGQGTLVTVSS
17D9	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSVS	SGGYYWS	WIRQPPGKGLEWIG	NTYYSGSTNYKPSLKS	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCGR	DRGRAVGPFDY	WGQGTLVTVSS
21F8	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	NYDIN	WVRQATGQGLEWMG	WMNPNSGNTGYAQKFQG	RVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	SRQWLVLDY	WGQGTLVTVSS
22B9	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	NYDIN	WVRQATGQGLEWMG	WMNPNSGNTGYVQKFQG	RVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	SRQWLVLDY	WGQGTLVTVSS
21D10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYRFT	SYDIN	WVRQATGQGLEWMG	WMNPNSGNTGYAQKFQG	RVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	SRQWLVLDY	WGQGTLVTVSS
14A6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	TYDIN	WVRQATGQGLEWMG	WMNPNSGNTGYAQKFQG	RVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	GRQWLGFDY	WGQGTLVTVSS
11D6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	NYDIN	WVRQATGQGLEWMG	WMNPNSGNTGYAQKFQG	RVTMTRNTSINTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	GRQWLGFDY	WGQGTLVTVSS
10A9	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT	SQWIG	WVRQMPGKGLEWMG	IIFPGDSDTRYSPSFQG	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	QGRSYHYYGMDV	WGQGTTVTVSS
16E3	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYGFT	NYWIG	WVRQMPGKGLEWMG	TIYPGDSDTRYSPSFQG	QVTFSADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	QGRSYYYFGMDV	WGQGTTVTVSS
14G7	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT	DYWIG	WVRQMPGKGLEWMG	IIYPYDSDTRYSPSFQG	QVTLSADKSISTAYLRWSSLKASDTAMYYCAR	HRGGRSYYYGMDV	WGQGTTVTVSS
5H3	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFT	SYWIG	WVRQMPGKGLEWMG	IIYPGDSDTTYSPSFQG	QVTISADKSINTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	EGFGESIHYGLDV	WGQGTTVTVSS
2B12	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFT	NYWIG	WVRQMSGKGLEWMG	IIYPGDSETRYSPSFQG	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	HGGGWSGWGMDV	WGQGTTVTVSS
26H7	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFT	NYWIG	WVRQMPGKGLEWMG	IIYPGDSDTKYSPSFQG	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR	HGGYSGRSYYYGMDV	WGQGTAVTVSS
26C12	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYRFT	SYWIG	WVRQMPGKGLEWMG	IIFPGDSDTRYSPSFQG	QVTISADKSITTAYLQWSSLKASDTAIYYCAR	HGHGSSSGRTYYYGLDV	WGQGTTVTVSS
2H11	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYNFT	TYWIG	WVRQMPGKGLEWMG	IIYPGDSDTRYSPSFQG	QVTISADKSINTAYLQWSSLKASDTAIYYCAR	DTGYFDY	WGQGTLVTVSS
18H9	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS	SYGMH	WVRQAPGKGLEWVA	VIWYDGSNKFYVDSVKG	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR	PGSDYYFYYGMDV	WGQGTTVTVSS

등록특허 10-2687530

도면29a

중쇄 핵산 서열

9D6

GAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGGTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCCATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACTGCCATATATTACTGTACGAGACAGGGT
AGAAGCTTCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

2C3

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGGTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCGCCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACAACAA
GTGGCTGGTATGTTGGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

14C9

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTATTTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACAGT
TATATGGTATGATGGAAGTAATGAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGA
CTTCGACTCCCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

8B12

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG
TTATATGGTATGATGGAAGTAATGAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAACACGCTGTATCTACAAATGCACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGAAGA
ATGGTTCGGGGAGGCGGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

도면29b

16A4

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCAGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG
TTATATGGTATGATGGAAGTAATGAATATTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGA
TTGGTTCGGGGAGGCGGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

16E1

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACAGT
TATATGGAATGATGGAAGTAATGAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGAT
TGGCTCGGGGAGGCGGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

13A1

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG
TTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAG
AGTGGGAGCTAGAGGACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

8F10

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGTTATGGCATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGC
AGTGGCTGGTACGGGACGGGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT
CCTCA

도면29c

12C4

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACGTTCAGTAGTTATGGCATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAG
TTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACCATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC
CAAGAATACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGGAGC
AGTGGCTGGTACGGGACGGGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCT
CCTCA

9B12

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCAGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTTAGTAGTTATGGCATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAAGTAATAAAAACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAATACGTTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATCACTGTGCGAAAGGAACA
GTGGCTGGTACGGGACGGGACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCT
TCA

3H5

CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATTTGGTTTGATGGAAGTAATAAATACTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAATACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGCGGGACGAT
TTTTGGAGTGATTATCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

18A6

CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT
GGATTCACCTTCAGGAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATCAGATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGACCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCTC
TATAGCAGTGCCTGGCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

도면29d

10A6

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGACATACACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGAATGATGGAAGTATTAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACGG
GGAGCAGTGGCGGGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

10H7

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGACATACACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAAGTATTAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCAG
GAGCAGTGGCTGGCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

15A10

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTACCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGACATGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACATTTCC
AAGAACACGCTGTATCTGGAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGACAA
CTGGGGATCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

12D2

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTACCTATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATATGGTATGATGGAATTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGAG
TTACTATGATAGTAGTGGTTATTACTACGGGGAGGACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC
TCA

도면29e

9B10

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATCTGGTATGATGGAATTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGAG
TTACTATGATAGTAGTGGTTATTACTTCGGGGAGGACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC
TCA

17D3

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCT
GGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATAC
ATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATTTTTTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATGTCCAGGGACAACGCCA
AGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTATTGTGTGAGAAGGATTA
GTATAACCCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

15G11

CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTGCTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTGACCTGCACCGTCTCTG
GGTTCTCACTCAGCAATGCTAGAATGGGTGTGAGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCTTG
CACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATCCTACAGCACATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCTCCAAGGACACCTCC
AAAAGCCAGGTGGTCCTTACCATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGTACGGATACCGA
GATGGCTACAACCCCCCTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

14D7

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT
GGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAACTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGAT
TGGGTACATCTATTACAGTGGGAACACCCACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACACG
TCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGATTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACT
GGGGACGTGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

도면29f

18F3

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCG
GGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGAT
TGGGTACATCTATTATAGTGGGAGCACCGACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGGTATCATATCAGGAGACAC
GTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAACTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGA
GGGGAGGTTCGGGGAGTTAGGCTCCTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

17D9

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT
GGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGAT
TGGGAATACCTATTACAGTGGGAGCACCAACTACAAACCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACG
TCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAGAC
CGGGGTAGAGCAGTGGGTCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

21F8

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACACCTTCACCAATTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG
GATGAACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTC
CATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGTA
GGCAGTGGCTGGTACTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

22B9

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACACCTTCACCAATTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG
GATGAACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGTACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTC
CATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGTA
GGCAGTGGCTGGTACTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

도면29g

21D10

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACAGGTTCACCAGTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAT
GGATGAACCCAAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACC
TCCATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGT
AGGCAGTGGCTGGTACTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

14A6

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACACCTTCACCACTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG
GATGAACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTC
CATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTAAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGCC
GGCAGTGGCTGGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

11D6

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC
TGGATACACCTTCACCAATTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATG
GATGAACCCTAATAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTC
CATAAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGCC
GGCAGTGGCTGGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

10A9

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGCTTTACCAGCCAGTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTTTCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCGACAGGGT
AGAAGTTACCACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

도면29h

16E3

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACGGCTTTACCAACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGAAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
CCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGTCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCTTCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACAGGGT
AGAAGTTACTACTACTTCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

14G7

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGCTTTACCGACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAATGGATGGGGA
TCATCTATCCTTATGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCCTCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGCACCGCCTACCTGCGGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATCGG
GGGGGGAGGTCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

5H3

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTAGAATGGATGGGGA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCACATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAAGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAACACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGAGAGGGT
TTCGGGGAGTCTATTCACTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

2B12

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAATTTTACCAACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGTCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGAA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGAAACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTC
CATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATGG
AGGGGGATGGAGTGGTTGGGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

도면29i

26H7

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGGTTTACCAACTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAAATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCAGTACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACATGGT
GGATATAGTGGCCGTTCCTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAGGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCA

26C12

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAGGTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTTTCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCC
ATCACCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATCTATTACTGTGCGCGACATGGG
CATGGCAGCTCGTCCGGGCGGACCTACTACTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC
TCA

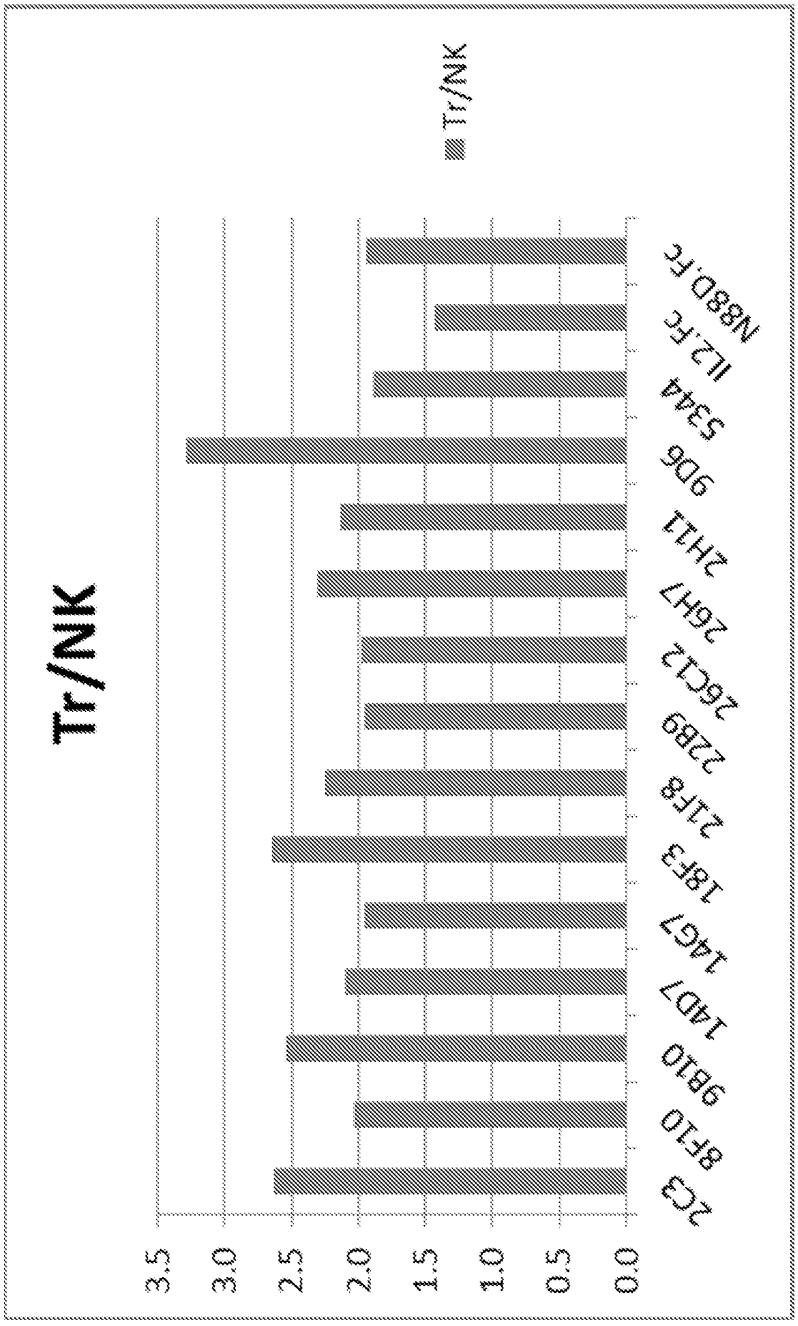
2H11

GAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTC
TGGATACAACTTTACCACCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGA
TCATCTATCCTGGTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATTTCAGCCGACAAGTCC
ATCAACACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACAGCCATTTATTACTGTGCGAGAGACACA
GGATACTTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

18H9

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTC
TGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCAGT
TATCTGGTATGATGGAAGTAATAAATTCTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGACCCGG
GTCCGATTACTACTTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

도면30



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> AMGEN INC.

BUTZ, Eric Alan

THOMSON, Christy Ann

GAVIN, Marc Alain

FOLTZ, Ian Nevin

XIA, Dong

ALCORN, Dina N.

LIM, Ai Ching

KETCHEM, Randal Robert

MANCHULENKO, Kathy

SEKIROV, Laura

BERRY, Kelly Ann

DE IMUS, Cyr Clovis Chua

AGRAWAL, Neeraj Jagdish

KANNAN, Gunasekaran

LI, Li

<120> INTERLEUKIN-2 MUTEINS FOR THE EXPANSION OF T-REGULATORY CELLS

<130

> A-1935-WO-PCT

<140> PCT/US16/30843

<141> 2016-05-04

<150> 62/146,136

<151> 2015-04-10

<160> 308

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

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

100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 2
<211> 133
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (125)..(125)
<223> Wherein X is C, S, V, or A
<400> 2

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

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

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

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 3

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225

<210> 4
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 4

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

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

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly
225

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 5
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 6
Gly Gly Asn Gly Thr
1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 7
Tyr Gly Asn Gly Thr

1 5

<210> 8

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 8

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

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 9

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 9

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

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Ser Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 10

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 10

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Arg Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 11

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 11

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Ala Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 12

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 12

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

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Glu
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 13

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 13

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

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Asp Ala Leu Asn Leu Ala Pro Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 14

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 14

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210

> 15

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 15

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Arg Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Glu

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Asp Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr

130

<210> 16

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 16

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys

225 230 235 240

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

245 250 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

260 265 270

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln

275 280 285

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys

325 330 335

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp

340 345 350

Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

355 360

<210> 17

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 17

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

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

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
225 230 235 240

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
245 250 255
Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
260 265 270
Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
275 280 285

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala
290 295 300

Pro Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
305 310 315 320
Asn Lys Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
325 330 335
Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
340 345 350
Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 18

<211

> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 18

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

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

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

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

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys

225 230 235 240

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

245 250 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

260 265 270

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln

275 280 285

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn Lys Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys

325 330 335

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp

340 345 350

Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

355 360

<210> 19

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 19

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
225 230 235 240
Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
245 250 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
260 265 270
Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
275 280 285
Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Ala Leu Asn Leu Ala
290 295 300
Pro Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asp Ile
305 310 315 320

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
325 330 335
Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
340 345 350
Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 20
<211> 364
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 20

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

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

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys

225 230 235 240

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

245 250 255

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

260 265 270

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln

275 280 285

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys

325 330 335

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp

340 345 350

Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

355 360

<210> 21

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 21

His His His His His His

1 5

<210> 22

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 22

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

20 25 30

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40

<210> 23

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 23

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
1 5 10 15
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25 30

<210> 24

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 24

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
1 5 10 15
Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25

<210> 25

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 25

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu
1 5 10 15
Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
20 25

<210> 26

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 26

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu

1 5 10 15

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

20 25

<210> 27

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 27

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

20 25

<210> 28

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 28

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu

1 5 10 15

Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

20 25

<210> 29

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 29

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu

1 5 10 15

Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

20

<210> 30

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 30

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu

1 5 10 15

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

20

<210> 31

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Polypeptide

<400> 31

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln

20 25

<210> 32

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 32

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala

1 5 10 15

Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln

20 25

<210> 33

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 33

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Ala Pro Thr Ser Ser

1 5 10 15

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln

20

<210> 34

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 34

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Ala Pro Ala Ser Ser

1 5 10 15

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln

20

<210> 35

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 35

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala

1 5 10 15

Pro Asn Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln

20 25

<210> 36

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 36

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala

1 5 10 15

Pro Asn Ser Thr Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln

20 25

<210> 37

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 37

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Asn Gly Thr Ala

1 5 10 15

Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln

20 25

<210> 38

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 38

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

1 5 10 15

Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln

20 25

<210> 39

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 39

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

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

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

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Gly Gln Leu Glu His Leu Leu Leu

260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 40

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 40

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

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Lys Gln Leu Glu His Leu Leu Leu

260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu

305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 41
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 41

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

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

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Gln Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 42

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 42

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

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Ser Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 43
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 43

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gly Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 44
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 44

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

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

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Ala His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 45
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 45

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

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

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Gly His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg

325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 46
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide

<400> 46
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Ser His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 47

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 47

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 48
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 48

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Asp Leu Leu Leu

260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 49

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 49

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

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Gly Leu Leu Leu

260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 50
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide

<400> 50
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Lys Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 51

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 51

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

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Met Leu Leu Leu

260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 52

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 52

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Asn Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 53
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 53
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Arg Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 54
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide

<400> 54
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

50 55 60

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ser Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 55
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 55
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

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

100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Thr Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 56

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 56

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Val Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 57

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 57

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Tyr Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 58
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide

<400> 58

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

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
```

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Ala
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 59
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 59

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

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

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        115                 120                 125
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Asp
            260                 265                 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
```

290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 60
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 60

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

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

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Glu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 61
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptides
<400> 61

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

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

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Gly
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 62

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 62

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

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Asn

260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 63

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 63

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

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Arg
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 64
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 64

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Ser
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 65

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 65

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

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

```
        115                 120                 125
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Thr
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365
```

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 66

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 66

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Val
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 67

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 67

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Ala Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 68
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 68

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

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

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Glu Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 69
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 69
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

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

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Phe Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg

325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 70
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide

<400> 70
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Gly Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr
385

<210> 71
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 71

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

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

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Trp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 72
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 72

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu

260 265 270

Asp Leu Gln Arg Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 73

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 73

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

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu

260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Ala Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 74
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide

<400> 74
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Gly Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 75

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 75

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

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu

260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 76

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 76

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Thr Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 77
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 77
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Ala Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 78
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide

<400> 78
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

50 55 60

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Glu Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 79
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 79
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

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

100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Gly Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 80

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 80

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Ile Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 81

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 81

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Met Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 82
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide

<400> 82

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

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
```

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Gln Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 83
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 83
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Arg Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 84
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 84

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

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

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 85

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 85

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

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

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Thr Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 86

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 86

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

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu

260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 87

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 87

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

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Ala Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 88
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 88
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 89

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 89

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

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu

260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

Asp Leu Ile Ser Phe Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 90

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> sythetic polypeptide

<400> 90

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Gly Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380

Leu Thr
385

<210> 91

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 91

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Met Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 92
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 92

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

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

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Ser Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 93
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 93
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

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

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg

325 330 335

Asp Leu Ile Ser Val Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 94
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide

<400> 94
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

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

```
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    130                 135                 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
    290                 295                 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305                 310                 315                 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
                325                 330                 335
Asp Leu Ile Ser Trp Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
            340                 345                 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
        355                 360                 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
```

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 95

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 95

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Asp Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 96
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 96

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu

260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 97

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 97

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

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20 25 30

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

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

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145                 150                 155                 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                165                 170                 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            180                 185                 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    210                 215                 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225                 230                 235                 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
                245                 250                 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
            260                 265                 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
        275                 280                 285
```

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Gly Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 98
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide

<400> 98
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Ser Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 99

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 99

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

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

115 120 125

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

130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu

260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr

290 295 300

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val

355 360 365

Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr

370 375 380

Leu Thr

385

<210> 100

<211> 386

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 100

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
20 25 30

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
35 40 45

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
50 55 60

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
65 70 75 80

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
85 90 95

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
100 105 110

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
115 120 125

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
130 135 140

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270
Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285

Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Arg Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser
340 345 350

Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 101
<211> 386
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 101
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
145 150 155 160
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
165 170 175
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235 240
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr
245 250 255

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
260 265 270

Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
275 280 285
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr
290 295 300
Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
305 310 315 320
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
325 330 335

Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gly Leu Lys Gly Ser
340 345 350
Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val
355 360 365
Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile Ile Ser Thr
370 375 380
Leu Thr
385

<210> 102
<211> 1158
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 102
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60
agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aagggcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 103

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 103

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aaaagcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020
aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080
gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140
atcatctcca ctttgact 1158

<210> 104
<211> 1158
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotide
<400> 104
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60
agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720
aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aacagcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 105

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 105

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aatcgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 106

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 106

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgggatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 107

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 107

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggcgcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 108

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 108

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggggcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 109

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 109

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt gtcgcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020
aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080
gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140
atcatctcca ctttgact 1158

<210> 110
<211> 1158
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotide
<400> 110
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60
agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720
aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggaggccttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 111

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 111

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggaggacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 112

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 112

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagggcttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 113

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 113

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagaagttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 114

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 114

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagatgttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 115

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 115

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagaacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020
aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080
gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140
atcatctcca ctttgact 1158

<210> 116
<211> 1158
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotide
<400> 116
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60
agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720
aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcgcttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 117

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 117

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagagcttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 118

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 118

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagaccttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 119

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 119

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggaggtcttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 120

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 120

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagtacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 121

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 121

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttggcggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020
aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080
gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140
atcatctcca ctttgact 1158

<210> 122
<211> 1158
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotide
<400> 122
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60
agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720
aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttggatgact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 123

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> sythetic polynucleotide

<400> 123

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttggaggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 124

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 124

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgggggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 125

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 125

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgaatgact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 126

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 126

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgcgggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 127

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 127

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgtcggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020
aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080
gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140
atcatctcca ctttgact 1158

<210> 128
<211> 1158
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotide
<400> 128
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60
agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720
aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgacggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 129

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 129

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttggtggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 130

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 130

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggcct tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 131

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 131

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggagt tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 132

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 132

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttgttct tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 133

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 133

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttgggct tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020
aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080
gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140
atcatctcca ctttgact 1158

<210> 134
<211> 1158
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotide
<400> 134
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60
agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720
aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttgtggt tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 135

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 135

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaaggat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 136

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 136

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgg cgccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 137

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 137

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgg ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 138

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 138

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgt cgccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 139

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 139

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttga cgccacggga cttgatctcc 1020
aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080
gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140
atcatctcca ctttgact 1158

<210> 140
<211> 1158
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotide
<400> 140
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60
agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720
aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacgggc cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 141

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 141

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga gttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 142

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 142

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacgggg cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 143

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 143

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggat cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 144

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 144

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggat gttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 145

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 145

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggca gttgatctcc 1020
aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080
gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140
atcatctcca ctttgact 1158

<210> 146
<211> 1158
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotide
<400> 146
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60
agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720
aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggcg cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 147

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 147

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggag cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 148

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 148

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggac cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 149

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 149

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatccgc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 150

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 150

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

gctatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 151

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 151

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020
gagatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080
gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140
atcatctcca ctttgact 1158

<210> 152
<211> 1158
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotide
<400> 152
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60
agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720
aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

tttatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 153

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 153

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

ggtatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 154

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 154

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

atgatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 155

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 155

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

agtatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 156

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 156

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

gttatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 157

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 157

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020
tggatcaatg tgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080
gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140
atcatctcca ctttgact 1158

<210> 158
<211> 1158
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotide
<400> 158
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60
agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720
aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg atatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 159

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 159

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg agatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 160

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 160

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg ggatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 161

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 161

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatt cgatcgtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 162

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 162

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840

atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900

aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960

gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgaaggtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 163

<211> 1158

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polynucleotide

<400> 163

atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60

agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720

aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020
aatatcaatg tgagagtttt ggagttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080
gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140
atcatctcca ctttgact 1158

<210> 164
<211> 1158
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polynucleotide
<400> 164
atggacatga gagtgcctgc acagctgctg ggcctgctgc tgctgtggct gagaggcgcc 60
agatgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 120
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 180
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 240
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacggcagc 300
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 360

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 420
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 480
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 540
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 600
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 660
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 720
aagagcctct ccctgtctcc gggtggaggt ggtggaagcg ctccaacttc ctcctccact 780

aagaagactc aattgcaatt ggagcacttg ttgttggact tgcaaatgat cttgaatggt 840
atcaataatt acaagaatcc aaagttgact cggatgttga cttttaagtt ttacatgcca 900
aagaaggcta ctgagttgaa gcacttgcaa tgtttggagg aggagttgaa gccattggag 960
gaggttttga atttggctca atccaagaat tttcacttgc ggccacggga cttgatctcc 1020

aatatcaatg tgatcgtttt ggggttgaag ggttccgaga ctacttttat gtgtgagtac 1080

gctgacgaga ctgctactat cgttgagttt ttgaatcggt ggatcacttt tgctcaatcc 1140

atcatctcca ctttgact 1158

<210> 165

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 165

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

Asp Glu 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 Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Asp 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 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 166

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 166

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 Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Val 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 Gly

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 Ser Ser Pro

85 90 95

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

100 105

<210>

167

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 167

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 168

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

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

<210> 169

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 169

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

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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

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

100 105 110

<210> 170

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 170

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Arg Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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

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

100 105 110

<210> 171

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 171

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

50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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
Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 172

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 172

Asp Ile Ala Met Ser Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Met Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Val Leu Ile His Leu Gly Ser Asp 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 Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 173
<211> 113
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 173
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
Asn Gly Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Pro Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asp 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 Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 174
<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 174

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

Asn Gly Phe 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 Asp 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 Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 175

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 175

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

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

Asp Gly Ser Thr His Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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

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

100 105 110

<210> 176

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 176

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Gln Ser

20 25 30

Asp Gly Ile Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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

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

100 105 110

<210> 177

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 177

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

50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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
Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 178

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 178

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

50 55 60

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

<210> 179
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide
<400> 179
Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Gln Thr
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Pro Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Val
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 180
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide
<400> 180

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu His Gln Arg Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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

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

100 105 110

<210> 181

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 181

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Glu Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala 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 Val

85 90 95

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

<210> 182

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 182

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 Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 183

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> synthetic polypeptide

<400> 183

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 Arg
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 Pro Phe 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 Gly Asn Ser Ser
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 184
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 184
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 Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Phe 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 His Tyr Ile Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 185
<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 185

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

Thr Ala Arg Ile Ala Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Arg Lys Phe Ala
20 25 30

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

Glu Asp Ser Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Phe Ser Thr Asp Ser Ser Ala Asn His
85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 186

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 186

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 Asp Ile Arg Asn Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala 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 Gly Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 187
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 187
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 Asp Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ile Ala Thr 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 Ile Ser Tyr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 188
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 188

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 Asp Ile Arg Asp Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45
Tyr Val 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 Ile Ser Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105
<210> 189
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 189
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 Asp Ile Arg Asp Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Val Val 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 Gly Tyr Pro Trp
85 90 95

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

100 105

<210> 190

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 190

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 Gly Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Pro 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 Ser Tyr Pro Arg

85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg Arg

100 105

<210> 191

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 191

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 Asp Ile Glu His Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Pro 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 Ser Phe Pro Arg
85 90 95
Ser Phe Gly Gln Gly Thr Gln Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 192
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 192
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 Thr Gln Ser Leu Leu Asp Gly
20 25 30
Asp Asp Gly Asn Thr Leu Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Thr Leu 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 Leu Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg

<210> 193

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 193

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

Asp Glu Gly Asn Thr Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

100 105 110

Lys Arg

<210> 194

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 194

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

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

<210> 195
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 195
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Gly Thr Tyr
85 90 95
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 196
<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 196

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Arg Lys Tyr Ala
20 25 30

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

Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 197

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 197

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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Phe Phe Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Asp Asn Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 198
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 198

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

100 105
<210> 199
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 199

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

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

<210>
200
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 200
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 Gly Ile Ser Asn Trp
20 25 30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Asn 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 Thr
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Leu Ser Phe Pro Trp
85 90 95

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

100 105

<210> 201

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 201

gatattgtga tgacccagac tccactctcc ttgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctctta gatagtgatg agggaaacac ctatttggac 120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctatacgct ttcctatcgg 180

gcctctggag tcccagacag gttcagtggc actgggtcag acactgattt cacactgaaa 240

atcagcaggg tggaggctga ggatgttgga gtttattact gcatgcaacg tatagagttt 300

cctctcactt tcggcggagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 202

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 202

gaaattgtat tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagttttagc agcagctact tagtctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttcg gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaacga 327

<210> 203

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 203

gatattgtgc tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca tcacctcata cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cactggcagt gggacaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgggga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 204

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 204

gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtccagtca aaacctcgtt caaagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tatttctgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 205

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 205

gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atttcctgca ggtctagtca aatcctcgta aacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 206

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 206

gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta cgcagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 207

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 207

gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca cagcctcgta cacagtgatg gacacaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctacttt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccc 300

actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaacga 336

<210> 208

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 208

gatattgcga tgagtcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atgtcatgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gattcaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag gtcctgatcc atttgggttc tgatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac attgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 209

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 209

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctccta catagtaatg gattcaacta tttggattgg 120

ttcctgcaga agccaggaca gtctccacag cccctgatct atttgggttc tgatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 210

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 210

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gattcaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tgatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 211

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 211

gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atatcctgca ggtccagtca aagcctcgta aacattgatg gaagtaccca cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaagatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaattcccc 300

accttcggcc aagggacacg actggagatt aaacga 336

<210> 212

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 212

gaaattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atttcctgca ggtctagtca aagcctcgtt cagagtgatg gaatcaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaactac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 213

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 213

gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta aacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccg 300

acgttcggcc aagggaccaa ggtggaaatc aaacga 336

<210> 214

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 214

gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtccagtca caacctcgta cgcagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg gagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagctac acaatttccc 300

accttcggcc aagggacgcg actggagatt aaacga 336

<210> 215

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 215

aatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta caaactgatg gaaacacata tttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga cccctaattt ataagatttc taaccggttt 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagtaac acaatttccc 300

accttcggcc aagggacacg actggagatt aaacga 336

<210> 216

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 216

gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgta ggtctagtca taacctcata cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcaccaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt ataagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cggacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaaacttc acagtttccc 300

actttcggcg gagggaccaa ggtggagatc aaacga 336

<210> 217

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 217

gatattgtga tgacccagac tccactctcc tcacctgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca taacctccta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120

cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctcctaattt atgagatttc taaccggttc 180

tctggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aagctgagga tgtcggggtt tattactgca tgcaagttac acaatttccc 300

actttcggcg gcgggaccaa ggtggagatc aaacga 336

<210> 218

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 218

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaacga 327

<210> 219

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 219

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgta gggccagtca gagtgttagc agcaggtact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatccat ggtccattca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta attcatcgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaacga 327

<210> 220

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 220

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaccattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaggtcct gatctatgct gcatccagtt tccaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agtcactata tccctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 221

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 221

tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacaaac ggccaggatc 60

gcctgctctg gagatgcatt gccaagaaaa tttgcttatt ggtaccagca gaagtcaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctctgaggac agcagacgac cctccgggat ccctgagaga 180

ttctctggct ccagctcagg gacaatggcc accttgacta tcagtggggc ccaggtggag 240

gatgaagctg actactactg tttctcaaca gacagcagtg ctaatcatag ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 222

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 222

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcggcag cctgcagcct 240

gaagatttta caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 223

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 223

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatatt gcaaccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag catattagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 224

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 224

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacatcaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag catattagtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 225

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 225

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgtt gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatggtt acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 226

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 226

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattgga gatgatttag gctggtatca gcagaagcca 120

ggaaaagccc ctcagcgcct gatctattct gcatccagtt tgccaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcgcag ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcag acga 324

<210> 227

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 227

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggacattgaa catgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccactt tgccaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt tccctcgcag ttttggccag 300

gggacccagc tggagatcaa acga 324

<210> 228

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 228

gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctactca gagcctcttg gatggtgatg atggaaacac ccttttggac 120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctatacgct ttcctatcgg 180

gcctctggag tcccagacag gttcagtggc agtgggtcag gcactgattt cacactgaaa 240

atcagcaggg tggaggctga ggatgttgga gtttattact gcatgcaacg tttagagttt 300

cctctcactt tcggcggagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 229

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 229

gacattgtga tgacccagac tccactctcc ttgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcttg gatagtgatg aaggaaacac ctttttggat 120

tggtacctgc agaagccagg gcagcctcca cagctcctga tctatacgct ttcctatcgg 180

gcctctggag tcccagacag gttcagtggc agtgggtcag gcactgattt cacactgaaa 240

atcagcaggg tggaggctga ggatgttgga gtttattact gcatgcaacg tatagagttt 300

cctctcactt tcggcggagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 230

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 230

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgagacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgaaaatc tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 231

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 231

tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacagac ggccaggatc 60

acctgctctg gagatgcatt gccaaggcaa tatgcttatt ggtaccagca gaagccaggc 120

caggccccta tgctggtgat atataaagac agtgagaggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccagctcagg gacaacagtc acgttgacca tcagtggagt ccaggcagaa 240

gacgaggctg actattactg tcaatcagca gacagcagtg gtacttatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 232

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 232

tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacaaac ggccaggatc 60

acctgctctg gagatgcatt gccaagaaaa tatgcttatt ggtaccagca gaagtcaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgaggac agcaaacgac cctccgggat ccctgagaga 180

ttctctggct ccagctcagg gacaatggcc accttgacta tcagtggggc ccaggtggag 240

gacgaagctg actactactg ttactcaaca gacagcagtg gtaatcatta tgtcttcgga 300

actgggacca aggtcaccgt cctaggt 327

<210> 233

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 233

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttttttttca ccatcagcaa cctgcagcct 240

gaagatattg caacatattt ctgtcaacag gatgataatc tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 234

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 234

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatttta ctgtcaacag tatgataatc tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 235

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 235

tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacaaac ggccaggatc 60

acctgctctg gagatgcatt gccaagaaaa tttgcttatt ggtaccagca gaagtcaggc 120

caggcccctg tgctggtcat ctatgaggac aggaaacgac cctccgggat ccctgagaga 180

ttctctggct ccagctcagg gacaatggcc accttgacta tcagtggggc ccaggtggag 240

gatgaagctg actactactg ttactcaaca gaccgcagtg gtgatcatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggt 327

<210> 236

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 236

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc aactggttag tctggtatca gcagaaacca 120

gggaaacccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

agattcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagact 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctctcagtt tcccgtggac gttcggccca 300

gggaccaagg tggaagtcaa acga 324

<210> 237

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 237

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser 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

Thr Arg Gln Gly Arg Ser Phe Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 238

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 238

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Gln Val Ala Gly Met Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 239

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 239

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 Thr Phe Ser Ile Tyr
20 25 30

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

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

Ala Arg Glu Asp Phe Asp Ser His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 240

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 240

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

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

<210> 241
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 241

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

<210> 242

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 242

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 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

Thr Val Ile Trp Asn Asp 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 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 Glu Asp Trp Leu Gly Glu Ala Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 243

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 243

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 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 Val Ile Trp Tyr 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

Ala Arg Glu Glu Trp Glu Leu Glu Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 244

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 244

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 Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val 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 Arg Gly Ala Val Ala Gly Thr Gly Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

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

115 120 125

<210> 245

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 245

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr His 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 Gly Ala Val Ala Gly Thr Gly Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 246

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 246

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

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Ala Lys Gly Thr Val Ala Gly Thr Gly Arg Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110

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

115 120 125

<210> 247

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 247

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 Thr Phe Ser Ser 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 Trp Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val 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 Arg Asp Asp Phe Trp Ser Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 248

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 248

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

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Tyr Ser Ser Ala Trp Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 249

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 249

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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Ile 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
Ala Arg Asp Gly Glu Gln Trp Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 250
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 250
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 Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile 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
Ala Arg Asp Gln Glu Gln Trp Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 251
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 251
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 Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Asp Met Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

<210> 252
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide

<400> 252

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 Thr Phe Ser Thr 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 Trp Tyr Asp Gly Ile 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

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly Glu Asp
100 105 110

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

<210> 253

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 253

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 Thr Phe Ser 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 Trp Tyr Asp Gly Ile 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

Ala Arg Gly Ser Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Phe Gly Glu Asp

100 105 110

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

115 120 125

<210> 254

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 254

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 Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Met Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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 Arg Arg Ile Ser Ile Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 255

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 255

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

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

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

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

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser 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 Val Arg Ile Pro Arg Trp Leu Gln Pro Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

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

<210> 256

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 256

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 Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Trp Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 257

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 257

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 Gly Ser Ile Ser Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120

<210> 258

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 258

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 Val Ser Ser Gly
20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Asn Thr Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Lys 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 Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

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

<210> 259

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 259

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 Thr Asn Tyr

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser 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 Ser Arg Gln Trp Leu Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 260

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 260

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 Thr Asn Tyr

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Val Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser 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 Ser Arg Gln Trp Leu Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 261

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 261

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 Arg Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser 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 Ser Arg Gln Trp Leu Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 262

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 262

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 Thr Thr Tyr

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser 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 Gly Arg Gln Trp Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 263

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 263

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 Thr Asn Tyr

20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile 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 Gly Arg Gln Trp Leu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 264

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 264

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gln Gly Arg Ser Tyr His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 265

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 265

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

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

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

<210> 266
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 266
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

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

65 70 75 80

Leu Arg Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Arg Gly Gly Arg Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 267

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 267

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 268

<211> 121

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 268

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

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

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

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

50 55 60

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

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

Ala Arg His Gly Gly Gly Trp Ser Gly Trp Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 269

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 269

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

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

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

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

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

<210> 270
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic polypeptide
<400> 270
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Ile Ile Phe Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Thr 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 His Gly His Gly Ser Ser Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Tyr Gly

100 105 110
Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 271

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 271

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

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

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Asn 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 Asp Thr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 272

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic polypeptide

<400> 272

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 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 Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Val 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 Arg Pro Gly Ser Asp Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 273

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 273

gaggtgcagt tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caggtttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atccatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac actgccatat attactgtac gagacagggt 300

agaagcttct actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 274

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 274

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caggtttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag cgccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacaacaa 300

gtggctggta tgttggacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 275

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 275

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt atttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt atatggtatg atggaagtaa tgaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaggac 300

ttcgactccc actacggtat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 276

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 276

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa tgaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctacaaatgc acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagaagaa 300

tggttcgggg aggcggacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 277

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 277

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc cagggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa tgaatattat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgat 300

tggttcgggg aggcggacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 278

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 278

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt atatggaatg atggaagtaa tgaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaagat 300

tggctcgggg aggcggacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 279

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 279

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaagag 300

tgggagctag aggactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 280

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 280

caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgtactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggagca 300

gtggctggta cgggacggga ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 281

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 281

caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt cacgttcagt agttatggca tgtactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaataccat 180

ggagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggagca 300

gtggctggta cgggacggga ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 282

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 282

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc ccagagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt cacctttagt agttatggca tgtactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaaaactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgttgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt atcactgtgc gaaaggaaca 300

gtggctggta cgggacggga ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcttca 378

<210> 283

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 283

caggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttggtttg atggaagtaa taaatactat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gcgggacgat 300

ttttggagtg attatccttt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 284

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 284

caggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagg agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcagatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag acctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatctc 300

tatagcagtg cctggccctt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 285

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 285

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatgaca tacactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggaatg atggaagtat taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggg 300

gagcagtggc ggggctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 286

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 286

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatgaca tacactgggt ccgtcaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtat taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcag 300

gagcagtggc tggcctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 287

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 287

caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt acctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccagacatgg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240

ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacaac 300

tggggatccg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 288

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 288

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt acctatgcca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaattaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggagt 300

tactatgata gtagtggtta ttactacggg gaggactttg actactgggg ccagggaacc 360

ctggtcaccg tctcctca 378

<210> 289

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 289

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatgcca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atctggtatg atggaattaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggagt 300

tactatgata gtagtggtta ttacttcggg gaggactttg actactgggg ccagggaacc 360

ctggtcaccg tctcctca 378

<210> 290

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 290

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtat catttttac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatg tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attattgtgt gagaaggatt 300

agtataaccc cttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 291

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 291

caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60

acctgcaccg tctctgggtt ctcactcagc aatgctagaa tgggtgtgag ctggatccgt 120

cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180

tacagcacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacctccaa aagccaggtg 240

gtccttacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgtacggata 300

ccgagatggc tacaaccccc ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 292

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 292

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggaa ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gaacacccac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gattgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagac 300

tggggacgtg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 293

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 293

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctcgggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120

cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attatagtgg gagcaccgac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgaggtatc atatcaggag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagag 300

gggaggttcg gggagttagg ctcctactac tttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 294

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 294

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgg 120

cagcccccag ggaagggact ggagtggatt gggaatacct attacagtgg gagcaccaac 180

tacaaaccct ccctcaagag tcgagtcacc atatcagtag acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagttctgt gaccgctgcg gacacggccg tgtattactg tgggagagac 300

cggggtagag cagtgggtcc ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 295

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 295

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc aattatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagtagg 300

cagtggctgg tacttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 296

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 296

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc aattatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180

gtacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagtagg 300

cagtggctgg tacttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 297

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 297

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caggttcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccaa acagtggtaa cacaggctat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaagtagg 300

cagtggctgg tacttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 298

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 298

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc acttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctaag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggccgg 300

cagtggctgg gctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 299

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 299

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc aattatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta atagtggtaa cacaggctat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataaa cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggccgg 300

cagtggctgg gctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 300

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 300

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agccagtgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctttcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gcgacagggt 300

agaagttacc actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 301

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 301

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cggctttacc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccggaaaag gcctggagtg gatggggacc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agtccgtcct tccaaggcca ggtcaccttc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacagggt 300

agaagttact actacttcgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 302

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 302

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc gactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggaatg gatggggatc atctatcctt atgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccctc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcggtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatcgg 300

gggggggaggt cctactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 303

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 303

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctagaatg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccacatac 180

agcccgtcct tccaaggcca agtcaccatc tcagccgaca agtccatcaa caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagagagggt 300

ttcggggagt ctattcacta cggtttggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 304

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 304

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caattttacc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

tccgggaaag gcctggagtg gatgggaatc atctatcctg gtgactctga aaccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgga 300

gggggatgga gtggttgggg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 305

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 305

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caggtttacc aactactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccaaatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag taccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatggt 300

ggatatagtg gccgttccta ctactacggt atggacgtct ggggccaggg gaccgcggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 306

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 306

gaggtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caggtttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctttcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcac caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatct attactgtgc gcgacatggg 300

catggcagct cgtccgggcg gacctactac tacggtttgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 307

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 307

gaggtgcagc tggtgcaatc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60

tcctgtaagg gttctggata caactttacc acctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120

cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180

agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatt tcagccgaca agtccatcaa caccgcctac 240

ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac acagccattt attactgtgc gagagacaca 300

ggatactttg actactgggg ccagggcacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 308

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> nucleic acid

<400> 308

caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcagtt atctggtatg atggaagtaa taaattctat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagacccggg 300

tccgattact acttctacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366