

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2020-0132920
(43) 공개일자 2020년11월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 48/00 (2006.01) *A61K 31/713* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) *C12N 15/113* (2010.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 48/00 (2013.01)
A61K 31/713 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7029243
 (22) 출원일자(국제) 2019년03월14일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2020년10월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2019/022350
 (87) 국제공개번호 WO 2019/178410
 국제공개일자 2019년09월19일
 (30) 우선권주장
 62/642,934 2018년03월14일 미국(US)

- (71) 출원인
 베스 이스라엘 데코니스 메디칼 센터
 미합중국, 메사추세츠 02215, 보스턴, 부르클린
 예비뉴 330
- (72) 발명자
 판돌피 피에르 파울로
 미국 매사추세츠주 02215 보스턴 330 브루클린 애
 비뉴 베스 이스라엘 데코니스 메디칼 센터 내
 파넬라 리카르도
 미국 매사추세츠주 02215 보스턴 330 브루클린 애
 비뉴 베스 이스라엘 데코니스 메디칼 센터 내
- (74) 대리인
 특허법인아주

전체 청구항 수 : 총 34 항

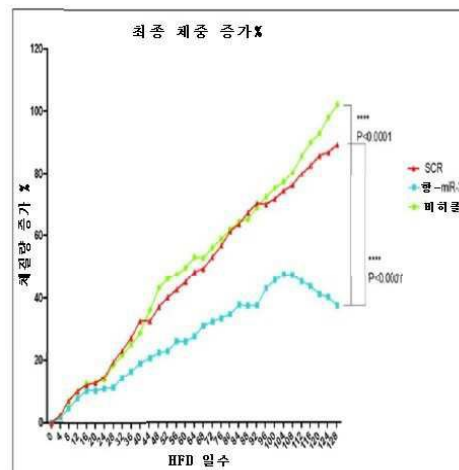
(54) 발명의 명칭 마이크로-RNA 및 비만

(57) 요약

본 개시내용은 대사를 조절하는 마이크로RNA의 활성을 억제하는 작용제를 투여함으로써 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

대표도

도 11A



(52) CPC특허분류

A61P 1/16 (2018.01)

A61P 3/04 (2018.01)

A61P 3/06 (2018.01)

C12N 15/113 (2013.01)

C12N 2310/113 (2013.01)

C12N 2310/3231 (2013.01)

C12N 2310/344 (2013.01)

C12N 2320/50 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 miR-22의 저해제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 miR-22의 발현 및/또는 활성은 저해제의 투여 후 대상체에서 감소되는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 miR-22의 저해제는 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제인, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 miR-22의 성숙한 서열에 대하여 적어도 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 상보적인 서열을 포함하는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 데옥시뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드를 포함하는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 6

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 단일 가닥인, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 7

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 이중 가닥인, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 8

제3항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 하나 이상의 화학적으로 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 화학적으로 변형된 뉴클레오타이드는 잠금 뉴클레오타이드(locked nucleotide: LNA)인, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 10

제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 약 25, 약 20, 약 15, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 또는 약 5개 이하의 뉴클레오타이드를 포함하는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 11

제3항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 하나 이상의 N-아세틸갈

락토사민(GalNAc) 모이어티에 접합되는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 12

제3항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 안티센스 올리고뉴클레오타이드 저해제인, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 13

제3항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 소간섭 RNA(small interfering RNA: siRNA)인, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 14

제3항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 압타머인, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 miR-22의 저해제는 펩타이드-기반 또는 단백질-기반 저해제인, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 단백질-기반 저해제는 항체 또는 이의 항원-결합 부분인, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 miR-22의 저해제는 소분자-기반 저해제인, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대사 장애는 비만인, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 대상체는 프래더-윌리 증후군(Prader-Willi syndrome)을 앓고 있는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 대상체는 고콜레스테롤혈증을 앓고 있는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 대상체는 체지방량 및 비만-관련 단백질(fat mass and obesity-associated protein: FTO) 변이체를 보유하고/하거나 FTO 발현 및/또는 활성의 상향 조절을 나타내는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 22

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 비만이고 체질량지수가 약 30을 초과하는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 23

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 과체중이고 체질량지수가 약 25 내지 29.9인, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 24

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 체중 감소를 유도하는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25% 이상의 총 체중 감소를 유도하는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 26

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 체중 증가를 예방하는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 27

제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 지방 조직의 성장을 감소시키거나 예방하는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 28

제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 지방세포 분화를 손상시키는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대사 장애는 지방간 질환인, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 지방간 질환은 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 또는 비알코올성 지방간염(NASH)으로부터 선택되는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 방법은 간 지방증을 감소시키거나 예방하는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 간 섬유증을 감소시키거나 예방하는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 체지방량 및 비만-관련 단백질(FTO), ALKB 상동성 5(ALKBH5), CCAAT/인핸서 결합 단백질 알파(CEBP α), 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 감마(PPAR γ), 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 알파(PPAR α), ATP 시트레이트 리아제(ATP citrate lyase: ACLY), PPAR γ 보조활성제- α (PGC1- α), 특히 단백질 1(SP1), 섬유아세포 성장 인자 21(FGF-21), 비결합 단백질 1(Uncoupled protein 1: UCP1), DNA 손상 포함 전사체 4(DDIT-4, REDD1), 종양 단백질 p63(TP63), 섬유아세포 성장 인자 1(FGF1), 및/또는 메틸트랜스퍼라제 유사 3(METTL3)의 활성 및/또는 발현을 감소시키는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 포스파타제 및 텐신 상동체(phosphatase and tensin homolog: PTEN) 및/또는 테트 메틸사이토신 다이옥시게나제 2(tet methylcytosine dioxygenase 2: TET2)의 활

성 및/또는 발현을 증가시키는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 우선권

[0002] 본 출원은 2018년 3월 14일자로 출원된 미국 가출원 제62/642,934호의 이익을 주장하고, 상기 가출원에 대한 우선권을 주장하며, 이의 내용은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된다.

[0003] 개시내용의 분야

[0004] 본 개시내용은 마이크로RNA의 활성 또는 발현을 조절하는 작용제를 투여함으로써 대사 장애의 치료 및 예방에 관한 것이다.

[0005] 전자적으로 제출된 텍스트 파일의 설명

[0006] 본 명세서와 함께 전자적으로 제출된 텍스트 파일의 내용은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 포함된다: 서열 목록의 컴퓨터로 판독 가능한 형식의 사본(파일명: BID-005PC1_ST25.txt; 생성 날짜: 2019년 3월 14일; 파일 크기: 323,976 바이트).

배경 기술

[0007] 마이크로RNA(miRNA 또는 miR)는 표적 유전자의 발현을 조절하는 핵산 분자이다. miRNA는 전형적으로 짧고(전형적으로 18 내지 24개 뉴클레오타이드), 서열이 완벽하게 상보적일 때 표적 mRNA의 분해를 촉진시키고/시키거나 서열이 미스매치를 함유할 때 번역을 억제함으로써 표적 mRNA의 저해제 역할을 한다. miRNA의 기능적 분석은 이들 작은 비-코딩 RNA가 대사 장애와 연관된 유전자를 조절하는 것을 포함하여 다양한 생리적 및 대사 과정에 기여한다는 것을 밝혀내었다. 대사 장애는 신체의 대사 기능에서 하나 이상의 이상을 특징으로 한다. 대사 장애는 또한 비만 및 체중 증가, 인슐린 생산 결핍, 또는 인슐린 민감성 결핍을 특징으로 한다. 일부 대사 장애는 신체의 혈당 사용 결함과 관련이 있으며, 이는 비정상적으로 높은 혈당 수치를 초래한다. 대사 장애는 전세계적으로 수백만명의 사람에게 영향을 미치며, 생명을 위협하는 장애일 수 있다. 미국에서 비만의 발생률이 증가함에 따라, 건강 위험을 줄이고 비만, 과식, 과도한 체중 증가 또는 과도한 지방 축적과 연관된 증상을 완화시키기 위해 보다 효과적인 치료법을 개발해야 할 중요한 필요성이 존재한다. 이와 같이, 대사 장애의 발병을 치료, 예방 또는 지연시키기 위한 방법 및 조성물에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용은 마이크로RNA의 활성 또는 발현을 조절하는 작용제를 투여함으로써, 예를 들어 마이크로RNA 발현 및/또는 활성을 억제함으로써 대사 장애의 치료 또는 예방을 위한 새로운 방법을 제공한다. 이와 같은 억제는, 예를 들어 잠금 핵산(locked nucleic acid: LNA)을 포함하여 서열 특이적인 화학적으로 변형된 올리고뉴클레오타이드에 의해 매개될 수 있다. 특히 본 명세서에 개시된 miRNA를 조절하는 대사 유전자를 대상으로 할 때, LNA 기술을 기반으로 한 저해제는 대사 장애를 치료 또는 예방하는 효과적인 방법을 제공한다.

[0009] 일 양태에서, 본 개시내용은 유효량의 miR-22의 저해제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0010] 일부 실시형태에서, miR-22의 발현 및/또는 활성은 저해제의 투여 후 대상체에서 감소된다.

[0011] 일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 miR-22의 성숙한 서열에 대하여 적어도 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 100% 상보적이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 테옥시뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 단일 가닥이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 이중 가닥이다.

[0012] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 하나 이상의 화학적으로 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다.

[0013] 일부 실시형태에서, 화학적으로 변형된 뉴클레오타이드는 잠금 뉴클레오타이드(LNA)이다.

- [0014] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 약 25, 약 20, 약 15, 약 10, 약 9, 약 8, 약 7, 약 6, 또는 약 5개 이하의 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 하나 이상의 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 모이어티에 접합된다.
- [0015] 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 안티센스 올리고뉴클레오타이드 저해제이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 소간섭 RNA(small interfering RNA: siRNA)이다. 일부 실시형태에서, 올리고뉴클레오타이드-기반 저해제는 압타머이다.
- [0016] 일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 펩타이드-기반 또는 단백질-기반 저해제이다. 일부 실시형태에서, 단백질-기반 저해제는 항체 또는 이의 항원-결합 부분이다. 일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 소분자-기반 저해제이다.
- [0017] 일부 실시형태에서, 대사 장애는 비만이다.
- [0018] 일부 실시형태에서, 대상체는 프래더-윌리 증후군(Prader-Willi Syndrome)을 앓고 있다.
- [0019] 일부 실시형태에서, 대상체는 고콜레스테롤혈증을 앓고 있다.
- [0020] 일부 실시형태에서, 대상체는 체지방량 및 비만-관련 단백질(fat mass and obesity-associated protein: FTO) 변이체를 보유하고/하거나 FTO 발현 및/또는 활성의 상향 조절을 나타낸다.
- [0021] 일부 실시형태에서, 대상체는 비만이고 체질량지수가 약 30을 초과한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 과체중이고 체질량지수가 약 25 내지 29.9이다.
- [0022] 일부 실시형태에서, 본 방법은 체중 감소를 유도한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 대상체에서 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 또는 약 25% 이상의 총 체중 감소를 유도한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 체중 증가를 예방한다.
- [0023] 일부 실시형태에서, 본 방법은 지방 조직의 성장을 감소시키거나 예방한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 지방 세포 분화를 손상시킨다.
- [0024] 일부 실시형태에서, 대사 장애는 지방간 질환이다. 일부 실시형태에서, 지방간 질환은 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 또는 비알코올성 지방간염(NASH)으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 간 지방증을 감소시키거나 예방한다.
- [0025] 일부 실시형태에서, 본 방법은 간 섬유증을 감소시키거나 예방한다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 본 방법은 FTO, ALKB 상동성 5(ALKBH5), CCAAT/인핸서 결합 단백질 알파(CEBP α), 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 감마(PPAR γ), 및/또는 ATP 시트레이트 리아제(ATP citrate lyase: ACLY)의 활성 및/또는 발현을 감소시킨다.
- [0027] 일부 실시형태에서, 본 방법은 포스파타제 및 텐신 상동체(phosphatase and tensin homolog: PTEN) 및/또는 테트(tet) 메틸사이토신 다이옥시게나제 2(TET2)의 활성 및/또는 발현을 증가시킨다.
- [0028] 일부 실시형태에서, 본 방법은 PPAR γ 보조활성제- α (PGC1- α), 특히 단백질 1(SP1), 섬유아세포 성장 인자 21(FGF-21), 비결합 단백질 1(Uncoupled protein 1: UCP1), DNA 손상 포함 전사체 4(DDIT-4, REDD1), 종양 단백질 p63(TP63), 섬유아세포 성장 인자 1(FGF1), 및/또는 메틸트랜스퍼라제 유사 3(METTL3)의 활성 및/또는 발현을 변경시킨다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 DNA 또는 RNA 메틸화 수준을 변경시키거나, RNA 수준에서 m6A 수준에 영향을 미친다.
- [0029] 본 명세서에 기재된 임의의 양태 또는 실시형태는 본 명세서에 개시된 바와 같은 임의의 다른 양태 또는 실시형태와 조합될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 특허 또는 출원 파일은 컬러로 작성된 적어도 하나의 도면을 포함한다. 컬러 도면이 있는 본 특허 또는 특허 출원 공개 공보의 사본은 요청 및 필요한 요금의 지불시 사무소에서 제공할 것이다.

도 1A 내지 도 1C는 miR-22의 조절 프로파일을 나타내는 개략도. 도 1A는 비-코딩 전사체 MGC14376에서 3차 엑손에서 miR-22의 위치를 나타내는 개략도이다. 도 1B는 miRNA를 표적으로 하는 PTEN을 나타내고, 도 1C는 miR-

22가 PTEN 및 TET를 직접 표적으로 하여 종양형성 및 전이를 촉진시킨다는 것을 나타낸다.

도 2A 내지 도 2D는 miR-22 과발현이 마우스의 체중에 영향을 미친다는 것을 나타내는 도면. 도 2A는 야생형(WT) 및 유전자이식(Tg) 마우스의 급식 요법을 나타내는 사진이다. 도 2B는 WT 간 및 miR-22 Tg 마우스 간의 면역조직화학적 염색이다. 도 2C는 WT 대 miR-22 Tg 마우스의 평균 체중을 나타내는 그래프이고, 도 2D는 WT 및 miR-22 T 마우스 콜로니의 평균 체중을 나타내는 막대 그래프이다. 이들 데이터는 miR-22 과발현이 마우스의 체중에 영향을 미친다는 것을 나타낸다. 각각의 데이터 쌍에서 오른쪽(빨간색) 막대의 데이터는 miR-2 Tg 마우스에 대한 것이다.

도 3A 내지 도 3C는 miR-22 널(null) 마우스가 고지방식이(HFD)에서 체중을 증가시키지 못한다는 것을 나타내는 한 쌍의 막대 그래프 및 선 그래프. 도 3A는 HFD에서 2주 후 전체 콜로니의 체질량 증가 백분율을 나타내고, 도 3B는 HFD에서 4주 후 전체 콜로니의 체질량 증가 백분율을 나타낸다. 도 3C는 HFD의 시작으로부터 제1주부터 제8주까지 KO 대 WT의 그래프 변화를 나타낸다.

도 4A 내지 도 4F는 miR-22 널 마우스가 HFD에서 체중을 증가시키지 못한다는 것을 나타내는 일련의 막대 그래프. 도 4A는 HFD에서 2주 후 암컷 마우스의 체질량 증가 백분율을 나타낸다. 도 4B는 HFD에서 4주 후 암컷 마우스의 체질량 증가 백분율을 나타낸다. 도 4C는 HFD에서부터 8주 후 암컷 마우스의 체질량 증가 백분율을 나타낸다. 도 4D는 2주 후 KO 대 WT 마우스의 그래프 변화를 나타낸다. 도 4E는 4주 후 KO 대 WT 마우스의 그래프 변화를 나타낸다. 도 4F는 8주 후 KO 대 WT 마우스의 그래프 변화를 나타낸다.

도 5A 내지 도 5D는 miR-22 널 마우스가 HFD로 공급받을 때 WT와 비교하여 상이한 대사를 나타낸다는 것을 나타내는 일련의 그래프. 도 5A는 HFD에서 사전(제0일) 및 8주 후 miR-22 KO 및 WT 마우스의 지방 및 체지방량(% lean mass)(도 5B)(총 체질량의 %)의 백분율을 나타낸다. miR-22 KO 코호트는 HFD에서 8주 후 WT와 비교하여 통계적으로 유의한 더 낮은 지방량을 가진다. miR-22 KO 코호트의 체지방량은 HFD의 영향을 받지 않으며, 이는 HFD 후 체지방량의 %를 증가시키고 체지방량의 %를 감소시키는 상위 WT 코호트와 대조적이다. 도 5C 및 도 5D는 대사 케이지에서 수집된 일련의 파라미터를 나타낸다. 정상 상태에서 miR-22KO 및 WT 마우스 둘 다 동일한 대사를 가진다. 일단 HFD miR-22KO 코호트로 검사를 받는 마우스는 에너지 소비를 감소시킬 수 없는 반면, WT 코호트는 에너지 소비를 감소시킨다. VCO₂ 및 VO₂ 둘 다, KO 마우스가 WT보다 덜 활동적이라도, WT와 비교하여 miR-22KO 코호트에서 유의하게 더 높다. 도 5C 및 도 5D의 각각의 막대 그래프에서 오른쪽(빨간색) 막대의 데이터는 miR-22KO 마우스에 대한 것이다.

도 6은 식품 소비(HFD)에서 WT 및 KO 코호트 사이에 차이가 없다는 것을 나타내는 막대 그래프.

도 7A 및 도 7B는 miR-22의 하향 조절이 지방세포에서 분화하는 마우스 배아 섬유아세포(MEF) 능력을 손상시킨다는 것을 나타내는 막대 그래프 및 오일-레드-O(Oil-Red-O) 염색. 도 7A는 MEF에서 지방세포 분화를 나타내는 막대 그래프이며, 이는 miR-22-/- MEF가 WT보다 지방세포를 27% 덜 보인다는 것을 나타낸다. 도 7B는 5일 동안 지방-분화 배지에서 배양된 WT, miR-22^{+/-} 및 miR-22^{-/-} 유래의 MEF를 나타내는 오일-레드-O 염색이다.

도 8은 항-miR-22 LNA의 설계.

도 9는 비히클(VCH), 스크램블 제어 RNA(SCR) 및 잠금 핵산(LNA)의 형질감염 후 HFD 중인 miR-22-/- 및 WT 마우스에 대한 생체내 실험 계획 및 조건을 나타내는 그림.

도 10은 (△) 비히클, (◇) SCR, (□) 항-miR-22에 대한 식품 소비에서 처리된 마우스와 비-처리된 마우스 사이에 차이가 없다는 것을 나타내는 막대 그래프.

도 11A 및 도 11B는 miR-22의 생체내 약리학적 억제에 마우스가 비만이 되는 것을 방지한다는 것을 나타내는 선 그래프. 도 11A는 최종 비율 신체 증가를 나타낸다. 도 11B는 DIO 마우스에서 miR-22의 생체내 침묵을 나타낸다. 두 도면 모두에서, 최종 시점에서 상단에서 하단으로 이동하는 데이터 순서는 비히클(녹색), SCR(빨간색), 및 항-miR-22(파란색)이다.

도 12는 항-miR-22 생체내 요법이 간에서 주요 miR-22 표적의 단백질 수준을 증가시킬 수 있다는 것을 나타내는 웨스턴 블롯.

도 13A 및 도 13B는 항-miR-22 처리가 간 지질 구성에 영향을 미치지 않지만, 간 지방증을 크게 저해한다는 것을 나타내는 일련의 막대 그래프(도 13A) 및 면역조직화학적 염색(도 13B).

도 14A 및 도 14B는 VHL, SCR LNA 또는 LNA 항-miR-22로 처리된 마우스의 간에서 상대적인 mRNA 수준을 나타내

는 일련의 막대 그래프. 도 14A는 TET2 및 PTEN의 mRNA 발현을 나타낸다. 도 14B는 FTO, FTO 및 CEBPa의 mRNA 발현을 나타낸다.

도 15A 내지 도 15C는 VHL, SCR LNA 또는 LNA 항-miR-22로 처리된 마우스의 갈색 지방 조직(BAT)에서 상대적인 mRNA 수준을 나타내는 일련의 막대 그래프. 도 15A는 TET2 및 PTEN의 mRNA 발현을 나타낸다. 도 15B는 FTO, CEBPa 및 PPARg의 mRNA 발현을 나타내고, 도 15C는 UCP1 및 CD36의 mRNA 발현을 나타낸다.

도 16A 내지 도 16C는 VHL, SCR LNA 또는 LNA 항-miR-22로 처리된 마우스의 백색 지방 조직(WAT)에서 상대적인 mRNA 수준을 나타내는 일련의 막대 그래프. 도 16A는 TET2 및 PTEN mRNA 발현 수준을 나타내는 막대 그래프이다. 도 16B는 FTO, CEBPa 및 PPARg mRNA 발현 수준을 나타내는 막대 그래프이고, 도 16C는 UCP1 및 CD36 발현 수준을 나타내는 막대 그래프이다.

도 17은 항-miR-22-LNA, SCR 및 VHL로 처리되고 두 번째 HFD 요법에 배치된 HFD 중인 miR-22 -/- 및 WT 마우스를 나타내는 치유 접근법의 그림.

도 18은 이미 비만이고 HFD를 공급받은 마우스에서 체중이 현저하게 감소하는 치유 접근법의 결과를 나타내는 선 그래프. 3 ½개월의 처리 후, 체중의 현저한 감소를 비만(평균 체중 > 40g)이고 HFD를 공급받은 마우스에서 관찰하였다. 마우스를 희생시키고, 조직을 수집한 다음, 간 유래의 RNA를 RNAseq에 사용하였다.

도 19A 내지 도 19C는 miR-22 약리학적 억제제 마우스에서 비만 표현형을 반전시킨다는 것을 나타내는 3개의 사진. 도 19A는 VHL로 처리된 마우스 유래의 지방체(fat pad)를 나타내고, 도 19B는 항-miR-22로 처리된 마우스 유래의 지방체를 나타내며, 도 19C는 SCR로 처리된 마우스 유래의 지방체를 나타낸다.

도 20은 miR-22 약리학적 억제제 및 유전자 녹아웃(Knockout: KO) 클러스터를 함께 나타내는 마우스 간으로부터의 계층 클러스터 분석을 나타내는 RNA-seq 플롯으로서, 이는 처리가 표적 상에 있고 KO 표현형이 LNA 작제물을 사용하여 모방될 수 있다는 것을 나타낸다.

도 21은 KO 및 LNA 처리된 마우스에서 상단의 하향 조절된 경로가 관련된 지질 대사 및 생합성임을 나타내는 마우스 간에서의 유전자 온톨로지 분석을 나타내는 RNA-Seq 플롯.

도 22는 생체내 항-miR-22 요법이 ATP-시트레이트 리아제(ACL)를 강하게 하향조절한다는 것을 나타내는 웨스턴 블롯. 생체내 항-miR-22 요법은 ACL을 강하게 하향조절한다.

도 23은 miR-22의 약리학적 억제제가 MEF 지방세포 분화를 손상시키는 데 효과적이라는 것을 나타내는 오일-레드-O 염색.

도 24는 LNA 항-miR-22가 있거나 없는 지방 분화 배지에서 2주 동안 배양한 인간 1차 중간엽 세포에서 항-miR-22 처리를 나타내는 오일-레드 O 염색(도 24A) 및 막대 그래프(도 24B). 보조되지 않은 것은 500nM을 흡수한다(LNA를 2일마다 첨가함). 도 24B에서, 각각의 막대 그래프에서 오른쪽(빨강색) 막대의 데이터는 LNA#10-처리된 세포에 대한 것이다.

도 25는 miR-22의 약리학적 억제제가 MEF 지방세포 분화를 손상시키는 데 효과적이라는 것을 나타내는 막대 그래프. 왼쪽에서 오른쪽으로 읽을 때 막대 그래프에서 데이터의 순서는 상단에서 하단으로 읽을 때의 범례(그래프의 오른쪽)와 일치한다.

도 26은 miR-22에 의해 조정되는 대사 네트워크를 나타내는 개략도. miR-22는 동시에 여러 대사 플레이어를(직접 또는 간접적으로) 표적으로 할 수 있다.

도 27A 및 도 27B는 체지방량 및 비만-관련 단백질(FTO) 발현이 miR-22 결핍 MEF에서 지방 유도 분화 동안 크게 하향조절되지만 WT MEF에서는 그렇지 않다는 것을 나타내는 도면. 도 27A는 FTO 유전자를 나타낸 것이고, 도 27B는 정상 상태 및 분화 배지 조건 하에서 FTO mRNA 발현 수준을 나타내는 막대 그래프이다. 도 27B에서, 왼쪽에서 오른쪽으로 읽을 때 막대 그래프에서 데이터의 순서는 WT(검정색), miR-22+/- (회색), 및 miR-22-/- (파랑색)이다.

도 28A 내지 도 28D는 (유전적 또는 약리학적) miR-22 하향조절이 RNA m6A의 수준을 증가시킨다는 것을 나타내는 도면. 도 28A는 화학 반응을 나타낸다. 도 28B, 도 28C 및 도 28D는 HFD 중인 마우스에서 m6A 수준의 백분율 및 상대적 양을 나타내는 막대 그래프이다.

도 29는 miR-22 유전적 결핍이 2개월령 마우스에서 간 기능에 영향을 미치지 않는다는 것을 나타내는 일련의 먼

역조직화학적 이미지; $n = 8$.

도 30은 miR-22 유전적 결핍이 간 기능에 영향을 미치지 않고 miR-22 KO 마우스가 노년기에 어떠한 간 관련 질환 또는 기능장애를 나타내지 않는다는 것을 나타내는 일련의 면역조직화학적 이미지.

도 31은 항-miR-22 LNA 처리가식이 유도 비만 마우스에서 간 지방증을 예방한다는 것을 나타내는 일련의 면역조직화학적 이미지. 이미지는 $10\times$ 배율이다.

도 32는 간 섬유증에 대한 miR-22 과발현 및 과소발현의 효과를 나타내는 일련의 면역화학적 이미지.

도 33A 내지 도 33C는 miR-22 과발현이 정상적인 음식을 공급할 때 간 기능에 영향을 미친다는 것을 나타내는 도면: WT-마우스(도 33A) 및 miR-22 Tg 마우스(도 33B)에서 지방간 및 섬유증. 도 33C는 WT 및 miR-22 Tg 마우스에서 정상식이 중인 마우스 유래의 간에서 FSP-1 양성 세포를 나타낸다.

도 34A 내지 도 34C는 miR-22 과발현이 간 기능에 영향을 미친다는 것을 나타내는 도면: WT-마우스(도 34A) 및 miR-22 +/- 마우스(도 34B)에서 지방간 및 섬유증. 도 34C는 WT 및 miR-22 +/- 마우스에서 HFD 중인 마우스 유래의 간에서 FSP-1 양성 세포를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 본 개시내용은 miR-22를 포함한 miRNA가 비만, 프래더-윌리 증후군, 고콜레스테롤혈증, 지방간 질환, 비지방간 질환(Non-Fatty Acid Liver Disease; NAFLD) 및/또는 비알코올성 지방간염(NASH)을 포함한 다양한 대사 장애와 연관된 표적을 조절할 수 있다는 발견을 기반으로 한다.
- [0032] 본 개시내용은 대사, 예를 들어 비만, 프래더-윌리 증후군, 고콜레스테롤혈증, NAFLD 및/또는 NASH를 포함한 대사 장애를 조절함으로써 질환의 원인에 영향을 줄 수 있는 질환의 치료 및/또는 예방을 위해 다양한 저해제를 이용하여 miR-22를 포함한 miRNA를 표적으로 하는 것을 포함한다.
- [0033] miR-22는 포스포타제 및 텐신 상동체(PTEN) 및/또는 테트 메틸사이토신 다이옥시게나제(tet methylcytosine dioxygenase: TET)를 직접 표적으로 하여 종양형성, 전이 및 대사 장애를 촉진시킨다. 60가지 초과 PTEN-표적화 miRNA 및 30가지 이상의 새로운 원발암 유전자좌를 인간 암에서 연구한다. PTEN-표적화 miRNA는 척추동물 간에 진화적으로 고도로 보존되어 있으며, 다양한 조직에서 편재적으로 발현된다(Lagos-Quintana *et al.*, 2001, 2002; Neely *et al.*, 2006). PTEN을 표적으로 함으로써, miR-22는 PTEN 저하 또는 이의 상승이 각각 바르부르크(Warburg)- 또는 항-바르부르크 대사 상태를 촉발시키므로, 대사적으로 관련이 있다. 일부 실시형태에서, miR-22 표적화 유전자는 대사 및 지방산 산화 또는 생물발생을 조절한다.
- [0034] 일 양태에서, 본 개시내용의 방법은, 유효량의 miR-22의 저해제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0035] 예를 들어, 이와 같은 역제는 서열 특이적인 화학적으로 변형된 올리고뉴클레오타이드에 의해 매개될 수 있다. 예시적인 변형은 핵산의 리보스 모이어티가 2' 산소 및 4' 탄소를 연결하는 추가의 가교로 변형되어 3'-엔도 입체구조에서 리보스를 잠근 잠금 핵산(LNA)이다. 특히, 본 명세서에 개시된 대사 유전자-조절 miRNA를 지시할 때 LNA 저해제는 다양한 대사 장애의 치료 및 예방을 위해 효율적으로 전달되고 충분한 생체이용률을 가질 수 있는 비용 효과적인 작용제를 제공한다.
- [0036] 본 개시내용은 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서 본 명세서에 기재된 임의의 방법 또는 조합의 용도를 추가로 제공한다. 이와 같은 질병은, 예를 들어 대사 장애 또는 대사(예를 들어, 지방 관련 대사 및 합성 경로)를 조절함으로써 영향을 받는 질환을 포함한다.
- [0037] 본 개시내용 방법의 일부 실시형태에서, miR-22를 비롯한 miRNA는 지방 관련 대사 및 합성 경로 표적 및/또는 유전자를 조절한다. 일부 실시형태에서, 지방 관련 대사 및 합성 유전자는 체지방량 및 비만-관련 단백질(FTO), CCAAT/인핸서 결합 단백질 알파(CEBP α), 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 감마(PPAR γ), 포스포타제 및 텐신 상동체(PTEN), 테트 메틸사이토신 다이옥시게나제 2(TET2), ATP 시트레이트 리아제(ACLY), 골 형성 단백질 7(BMP-7) 및/또는 시르투인 1(SIRT-1)을 포함한다.
- [0038] 일부 실시형태에서, 지방 관련 대사 및 합성 유전자는 FTO를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 체지방량 및 비만-관련 단백질(FTO), CEBP α , 및/또는 PPAR γ 의 활성 및/또는 발현을 감소시킨다.
- [0039] 일부 실시형태에서, 본 방법은 ALKB 상동성 5(ALKBH5)의 활성 및/또는 발현을 감소시킨다. 일부 실시형태에서,

본 방법은 PTEN 및/또는 TET2의 활성 및/또는 발현을 증가시킨다.

- [0040] 일부 실시형태에서, 본 방법은 PPAR γ 보조활성제- α (PGC1- α), 특히 단백질 1(SP1), 섬유아세포 성장 인자 21(FGF-21), 비결합 단백질 1(UCP1), DNA 손상 포함 전사체 4(DDIT-4, REDD1), 메틸트랜스퍼라제 유사 3(METTL3), 종양 단백질 p63(TP63) 및/또는 섬유아세포 성장 인자 1(FGF1)의 활성 및/또는 발현을 변경시킨다.
- [0041] 일부 실시형태에서, 본 방법은 DNA 또는 RNA 메틸화 수준을 변경하거나, RNA 수준에서 m6A 수준에 영향을 미친다.
- [0042] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 miRNA의 억제를 통해 대상체에서 대사 장애(비제한적인 예로서, 비만, 프레더-윌리 증후군, 고콜레스테롤혈증, 지방간 질환, NAFLD 및/또는 NASH)를 치료 또는 예방한다. miRNA는 표적 유전자의 발현을 조절할 수 있는 짧은 핵산 분자이다. 문헌[Carrington *et al.*, Science, Vol. 301(5631):336-338, 2003]에 의한 검토를 참조한다. miRNA는 종종 길이가 약 18 내지 24개의 뉴클레오타이드이다. miRNA는 이의 서열이 완벽하게 상보적일 때 표적 mRNA의 분해를 촉진시키고/시키거나 이의 서열이 미스매치를 함유할 때 번역을 억제함으로써 표적 mRNA의 저해제 역할을 한다.
- [0043] 이론에 구속되고자 하지는 않지만, 성숙한 miRNA는 pol II 또는 pol III에 의해 생성되고 1차-miRNA(pri-miRNA)로 명명되는 초기 전사체에서 발생하는 것으로 여겨진다. 이러한 1차-miRNA는 흔히 수천개 염기의 길이이므로, 훨씬 더 짧은 성숙한 miRNA를 만들기 위해 가공된다. 이러한 1차-miRNA는 다중 시스트론성(multicistronic)일 수 있으며, 다수의 miRNA로 발전할 수 있는 것을 구조화하는 여러 개의 클러스터를 형성하는 서열의 전사에서 생길 수 있다. miRNA를 산출하는 가공은 2 단계일 수 있다. 첫째, 1차-miRNA는 RN아제 드로sha(RNase Drosha)에 의해 핵에서 약 70개 내지 약 100개 뉴클레오타이드 헤어핀-형상 전구체(프리-miRNA(pre-miRNA))로 가공될 수 있다. 둘째, 세포질로의 전위 후, 헤어핀 프리-miRNA는 RN아제 다이서(RNase Dicer)에 의해 추가로 가공되어 이중 가닥 miRNA를 생성할 수 있다. 그 다음, 성숙한 miRNA 가닥은 RNA-유도 침묵 복합체(RISC)에 통합될 수 있으며, 여기서 염기쌍 상보성에 의해 표적 mRNA와 회합하고 단백질 발현의 저해를 야기할 수 있다. RISC 침묵 복합체로의 진입을 위해 우선적으로 선택되지 않은 miRNA 듀플렉스의 다른 가닥은 운송 가닥(passenger strand) 또는 마이너 miRNA 또는 별모양(*) 가닥으로 알려져 있다. 이 가닥은 분해될 수 있다. 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 바와 같은 miRNA는 miRNA의 1차(pri-) 및/또는 프리(pre-) 및/또는 성숙한 및/또는 마이너(minor) (별모양) 가닥 및/또는 듀플렉스 형태를 지칭할 수 있음이 이해된다.
- [0044] 일부 실시형태에서, miRNA 유전자는 단백질-코딩 유전자의 인트론 내 또는 비코딩 전사 단위의 인트론 또는 엑손 내에 위치할 수 있다. 인트론 miRNA는 전형적으로 동일한 방향으로 배향되고 이들이 위치하는 프리-mRNA와 대등하게 발현되므로, 인트론 miRNA의 발현은 호스팅 전사 단위의 발현과 동시에 일어날 수 있다.
- [0045] 일부 실시형태에서, miRNA는 표적 유전자 전사체의 3' 비번역 영역(3'UTR) 내부의 서열에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, miRNA는 표적 유전자 전사체의 3'UTR의 외부 서열에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, miRNA는 표적 유전자 전사체의 3'UTR 내부 및 외부 둘 다에 결합할 수 있다.
- [0046] 일부 실시형태에서, miRNA의 제2 및 제7 뉴클레오타이드(miRNA 시드(seed) 서열)와 표적 3'UTR을 따른 상응하는 서열(시드 매치) 간의 뉴클레오타이드 쌍형성이 표적 인식을 위해 일어날 수 있다. 따라서, miRNA와 표적 간의 결합은 약 5개 뉴클레오타이드 염기 쌍형성을 포함할 수 있다. 추가적으로, miRNA와 표적 간의 결합은 5개 초과 뉴클레오타이드 염기의 쌍형성을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, miRNA와 miRNA가 조절하는 유전자 간의 결합은 표적 핵산의 최대 2개, 최대 4개, 최대 6개, 최대 8개, 또는 최대 10개 부위에 결합하는 miRNA에 의해 매개될 수 있다.
- [0047] 본 개시내용의 miRNA는 직접 결합에 의해, 대사 장애 병인과 연관된 마커의 유전자와 같은 대사-중요 유전자를 포함하지만 이에 제한되지 않는 핵산을 조절할 수 있다. 이러한 결합은 표적 핵산과 완벽하게 상보적이거나 미스매치를 함유할 수 있다. 이러한 결합의 효과는 분해를 촉진시키고/시키거나 표적의 번역을 억제하는 것일 수 있다.
- [0048] 일부 실시형태에서, 본 발명은 miRNA, 예컨대, miR-22의 억제를 통해 대상체에서 대사 장애를 치료 또는 예방한다. 일부 실시형태에서, mir-22를 코딩하는 핵산은 AAGCUGCCAGUUGAAGAACUGU(서열번호 1)를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0049] 예측된 miR-22 헤어핀 전구체는 비코딩 전사체인 C17orf91의 엑손 2 내에 전적으로 함유되며, 스플라이싱 패턴은 단백질-코딩 잠재력이 부족함에도 불구하고, 일반적으로 인간 및 마우스에서 보존되어 있다. 문헌[Rodriguez *et al.*, Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. Genome Res. 2004

Oct;14(10A):1902-10]을 참조한다. 마우스 모델에서 mir-22를 포함하는 C17orf91의 엑손 2의 결실로 miR-22가 SIRT1(NAD-의존성 데아세틸라제 시르투인-1), HDAC4(히스톤 데아세틸라제 4), PURB(퓨린-풍부 요소 결합 단백질 B) 및 PTEN를 표적화함으로써 심장 비대 및 리모델링에 역할을 할 수 있음을 밝혔다. 문헌[Gurha *et al.*, Targeted deletion of microRNA-22 promotes stress-induced cardiac dilation and contractile dysfunction. *Circulation*. 2012 Jun 5;125(22):2751-61]; [Huang *et al.*, MicroRNA-22 regulates cardiac hypertrophy and remodeling in response to stress. *Circ Res*. 2013 Apr 26;112(9):1234-43]을 참조한다.

[0050] 추가적으로, PTEN의 하류 표적인 AKT가 mir-22 전사를 활성화시킨다는 것을 관찰하였으며, 이는 발암성 PI3K/AKT 신호전달 경로에서의 조절 루프를 시사한다. 문헌[Bar *et al.*, miR-22 forms a regulatory loop in PTEN/AKT pathway and modulates signaling kinetics. *PLoS One*. 2010;5(5): e10859]을 참조한다.

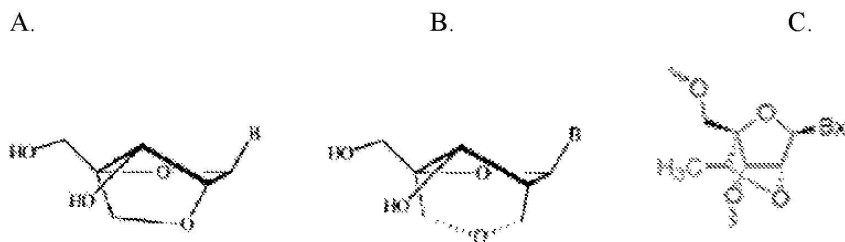
[0051] 일부 실시형태에서, 본 발명은 miR-22가 Pten을 표적화하는 능력과 무관하게 후성적 변형자 및 EMT 프로모터로서 기능할 수 있다는 것을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 체지방량 및 비만-관련 단백질(FTO) 변이체의 증가의 예방 및/또는 감소의 야기를 통한 대상체에서의 대사 장애의 치료 또는 예방을 포함하고/하거나 FTO 발현 및/또는 활성의 하향조절을 나타낸다. FTO는 인간에서 16번 염색체에 위치한 FTO 유전자에 의해 인코딩되는 효소이다. AlkB 패밀리의 단백질 중 하나의 상동체로서 식별된 첫 번째 mRNA 데메틸라제이다. FTO 유전자의 특정 변이체는 인간에서 비만과 연관되어 있다.

[0052] 일부 실시형태에서, 저해제의 서열은 중에 걸쳐 보존되어 있다. 일부 실시형태에서, 저해제의 서열은 부분적으로 인간 전사체의 서열로부터 취해진다. 일부 실시형태에서, 저해제는 대상체에서 표적 miRNA, 비제한적인 예로서 miR-22의 발현 및/또는 활성을 감소시키기 위해 선택된다.

[0053] 일부 실시형태에서, miRNA의 저해제는 안티센스 올리고뉴클레오타이드이다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 리보뉴클레오타이드 또는 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 화학적 변형(비제한적인 예는 당 또는 백본 변형임)을 가질 수 있다.

[0054] 일부 실시형태에서, 화학적 변형은 포스포로티오에이트, 2'-O-메틸, 또는 2'-O-메톡시에틸, 2'-O-알킬-RNA 단위, 2'-Ome-RNA 단위, 2'-아미노-DNA 단위, 2'-플루오로-DNA 단위(2' 위치에서 플루오린(2' F)으로 치환된 DNA 유사체를 포함하지만 이에 제한되지 않음), LNA 단위, PNA 단위, HNA 단위, INA 단위, 및 2' MOE RNA 단위 중 하나 이상이다.

[0055] 적합한 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 바이사이클릭당 뉴클레오사이드 변형(BSN)을 함유하는 올리고뉴클레오타이드와 이의 상보적인 miRNA 표적 가닥 사이에 형성된 복합체에 향상된 열적 안정성을 부여하는 하나 이상의 입체구조적으로 제한되는 또는 바이사이클릭당 뉴클레오사이드 변형(BSN)으로 구성될 수 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 잠금 핵산을 함유한다. 잠금 핵산(LNA)은 2'-O, 4'-C-메틸렌 리보뉴클레오사이드(구조 A)를 함유하는데, 여기서 리보스당 모이어티는 잠금 형태이다. 또 다른 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 적어도 하나의 2', 4'-C-가교된 2' 데옥시리보뉴클레오사이드(CDNA, 구조 B)를 함유한다. 예를 들어, 미국 특허 번호 6,403,566 및 문헌[Wang *et al.*, (1999) *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 9: 1147-1150]을 참조하며, 이들 둘 다 본 명세서에 전문이 참조에 의해 포함된다. 또 다른 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 구조 C로 나타낸 구조를 가지는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오사이드를 함유한다. 지방 관련 대사 및 합성 경로 표적을 조절하는 miRNA를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 BSN(LNA, CDNA 등) 또는 다른 변형된 뉴클레오타이드, 및 리보뉴클레오타이드 또는 데옥시리보뉴클레오타이드의 조합을 함유할 수 있다.



[0056]

[0057] 대안적으로, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는, 당-포스페이트 백본보다 펩타이드-기반 백본을 함유하는 펩타이드 핵산(PNA)를 포함할 수 있다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 대한 다른 변형된당 또는 포스포다이에스터 변형이 또한 고려된다. 비제한적인 예로서, 다른 화학적 변형은 2'-o-알킬(예를 들어, 2'-O-메틸, 2'-o-메톡시에틸), 2'-플루오로, 및 4'-티오 변형, 및 백본 변형, 예컨대, 하나 이상의 포스포로티오에이트, 몰폴리노, 또

는 포스포노카복실레이트 연결을 포함할 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 6,693,187 및 7,067,641를 참조하며, 이들은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 포함되어 있음). 일 실시형태에서, 발암성 miRNA를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 각각의 염기 상에 2'-O-메틸당 변형을 함유하며 포스포로티오에이트 연결에 의해 연결된다. 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 더 짧은 길이(예를 들어, 16개 뉴클레오타이드 미만, 7 내지 8개 뉴클레오타이드)의 것은 하나 이상의 친화성 향상 변형, 예컨대, LNA, 바이사이클릭 뉴클레오타이드, 포스포노메이트, 2' o-알킬 변형 등(이에 제한되지 않음)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 적합한 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 중심에 적어도 10개의 테옥시리보뉴클레오타이드가 있는 5' 및 3' 말단 둘 다에 2'-O-메톡시에틸-변형 리보뉴클레오타이드를 함유하는 2'-O-메톡시에틸 갭머(gapmer)이다. 이러한 갭머는 RNA 표적의 RN아제 H-의존성 분해 메커니즘을 촉발시킬 수 있다. 미국 특허 번호 6,838,283(이는 본 명세서에 전문이 참조에 의해 포함됨)에 기재된 바와 같이, 안정성을 향상시키고 효능을 개선시키기 위한 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 다른 변형은 당업계에 알려져 있으며, 본 발명의 방법에서의 사용에 적합하다. 예를 들어, 생체내 전달 및 안정성을 촉진시키기 위해(제한하려는 의도는 아님) 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 이의 3' 말단에서 스테로이드, 예컨대, 콜레스테롤 모이어티, 비타민, 지방산, 탄수화물 또는 글라이코사이드, 펩타이드, 또는 다른 소분자 리간드에 연결될 수 있다.

[0058] 일부 실시형태에서, 예를 들어 miR-22를 포함한 miRNA의 활성을 억제하는 데 유용한 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 길이가 약 5 내지 약 25개 뉴클레오타이드, 길이가 약 10 내지 약 30개 뉴클레오타이드, 또는 길이가 약 20 내지 약 25개 뉴클레오타이드이다. 특정 실시형태에서, 발암성 miRNA를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 길이가 약 8 내지 약 18개 뉴클레오타이드이고, 다른 실시형태에서는 길이가 약 12 내지 약 16개 뉴클레오타이드이며, 다른 실시형태에서는 길이가 약 7 내지 약 8개 뉴클레오타이드이다. 발암성 miRNA에 상보적인 임의의 7-량체(mer) 이상, 즉, miRNA의 5' 말단에 상보적이고 miRNA의 완전히 상보적인 서열 전체에 걸쳐 진행하는 임의의 항-miR이 사용될 수 있다. 비제한적인 예로서, 예를 들어 miR-22를 포함하여 발암성 miRNA를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 길이가 약 5, 또는 약 6, 또는 약 7, 또는 약 8, 또는 약 9, 또는 약 10, 또는 약 11, 또는 약 12, 또는 약 13, 또는 약 14, 또는 약 15, 또는 약 16, 또는 약 17, 또는 약 18, 또는 약 19, 또는 약 20, 또는 약 21, 또는 약 22, 또는 약 23, 또는 약 24, 또는 약 25, 또는 약 26, 또는 약 27, 또는 약 28, 또는 약 29, 또는 약 30개 뉴클레오타이드이다.

[0059] 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 성숙한 또는 마이너(즉, 별모양) 발암성 miRNA 서열에 적어도 부분적으로 상보적인, 예를 들어 성숙한 또는 마이너(즉, 별모양) 발암성 miRNA 서열에 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 상보적인 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 성숙한 또는 마이너 발암성 miRNA 서열에 실질적으로 상보적일 수 있으며, 즉, 표적 폴리뉴클레오타이드 서열에 적어도 약 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 상보적일 수 있다. 일 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 성숙한 또는 마이너 발암성 miRNA 서열에 100% 상보적인 서열을 포함한다.

[0060] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "실질적으로 상보적"은 표적 폴리뉴클레오타이드 서열(비제한적인 예는, 예를 들어 miR-22의 성숙한, 마이너, 전구체 miRNA 또는 1차-miRNA 서열임)에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 상보적인 서열을 말한다.

[0061] 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 안타고미르(antagomir)이다. 안타고미르는 miRNA에 적어도 부분적으로 상보적인 단일 가닥의 화학적으로 변형된 리보뉴클레오타이드이며, 따라서 이를 침묵시킬 수 있다. 예를 들어, 문헌[Kriitzfeldt, *et al.*, Nature (2005) 438 (7068): 685-9]을 참조한다. 안타고미르는 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대, 2'-O-메틸-당 변형을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 안타고미르는 오직 변형된 뉴클레오타이드만 포함한다. 안타고미르는 또한 하나 이상의 포스포로티오에이트 연결을 포함하여 부분적 또는 완전한 포스포로티오에이트 백본을 생성할 수 있다. 생체내 전달 및 안정성을 촉진시키기 위해, 안타고미르는 이의 3' 말단에서 콜레스테롤 또는 다른 모이어티에 연결될 수 있다. 억제에 적합한 안타고미르는 길이가 약 15 내지 약 50개 뉴클레오타이드, 길이가 약 18 내지 약 30개 뉴클레오타이드, 길이가 약 20 내지 약 25개 뉴클레오타이드일 수 있다. 안타고미르는 성숙한 또는 마이너 발암성 miRNA 서열에 적어도 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 상보적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 안타고미르는 성숙한 또는 마이너 발암성 miRNA 서열에 실질적으로 상보적일 수 있으며, 즉, 표적 폴리뉴클레오타이드 서열에 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 상보적일 수 있다. 다른 실시형태에서, 안타고미르는 성숙한 또는 마이너 발암성 miRNA 서열에 100% 상보적이다.

[0062] 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 안타고미르는 발암성 miRNA의 전구체 miRNA 서열(프리-miRNA) 또는 1차 miRNA 서열(1차-miRNA)에 실질적으로 상보적인 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴

클레오타이드는 상기 miRNA의 표적의 3'-비번역 영역 외부에 위치하는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 안티센스 올리고뉴클레오타이드는 상기 miRNA의 표적의 3'-비번역 영역 내부에 위치하는 서열을 포함한다.

[0063] miR-22를 포함하지만 이에 제한되지 않는 본 명세서에서 기재된 발암성 miRNA의 저해제 또는 효현제 중 임의의 것은 miRNA 저해제 또는 효현제를 인코딩하는 발현 벡터를 세포에 전달함으로써 표적 세포로 전달될 수 있다. 벡터는 관심 핵산을 세포의 내부로 전달하는 데 사용될 수 있는 물질의 구성이다. 선형 폴리뉴클레오타이드, 이온성 또는 양친매성 화합물과 회합된 폴리뉴클레오타이드, 플라스미드, 및 바이러스를 포함하지만 이에 제한되지 않는 수많은 벡터가 당업계에 알려져 있다. 따라서, 용어 "벡터"는 자율 복제 플라스미드 또는 바이러스를 포함한다. 바이러스 벡터의 예는 아데노바이러스 벡터, 아데노-연관 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 발현 작제물은 살아있는 세포에서 복제될 수 있거나, 합성적으로 만들어질 수 있다. 본 출원의 목적을 위해, 용어 "발현 작제물", "발현 벡터", 및 "벡터"는 일반적인 의미로 본 발명의 출원을 보여주기 위해 상호교환적으로 사용되며, 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0064] 일 실시형태에서, 발암성 miRNA, 예를 들어 miR-22의 저해제를 발현하기 위한 발현 벡터는 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 작동 가능하게 연결된 프로모터를 포함한다. 발현된 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 서열은 발암성 miRNA의 성숙한 또는 마이너 서열에 부분적으로 또는 완벽하게 상보적일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 어구 "작동 가능하게 연결된" 또는 "전사 제어 하"는 프로모터가 RNA 중합효소에 의한 전사 및 폴리뉴클레오타이드의 발현의 개시를 제어하기 위해 폴리뉴클레오타이드에 관하여 올바른 위치 및 배향에 있음을 의미한다.

[0065] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "프로모터"는 유전자의 특이적 전사를 개시하는 데 필요한, 세포의 합성 기구, 또는 도입된 합성 기구에 의해 인식되는 DNA 서열을 말한다. 적합한 프로모터는 RNA pol I, pol II, pol III, 및 바이러스 프로모터(예를 들어, 사람 거대세포바이러스(CMV) 전초기 유전자(immediate early gene) 프로모터, SV40 초기 프로모터, 및 라우스 육종 바이러스 긴 말단 반복)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0066] 특정 실시형태에서, miRNA 저해제를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 또는 대사 유전자 조절 miRNA 및/또는 대사성 병인과 연관된 마커의 유전자를 표적화하는 miRNA를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드에 작동 가능하게 연결된 프로모터는 유도성 프로모터일 수 있다. 유도성 프로모터는 당업계에 알려져 있으며, 테트라사이클린 프로모터, 메탈로티오네인 IIA 프로모터, 열충격 프로모터, 스테로이드/갑상샘 호르몬/레티노산 반응 요소, 아데노바이러스 후기 프로모터, 및 유도성 마우스 유방 종양 바이러스 LTR을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0067] 발현 작제물 및 핵산을 세포에 전달하는 방법은 당업계에 알려져 있으며, 비제한적인 예로서 칼슘 포스페이트 공동 침전, 전기전공, 미량주사, DEAE-텍스트란, 리포펙션, 폴리아민 형질감염 시약을 이용한 형질감염, 세포 음과처리, 고속 미립자 가속장치를 사용한 유전자 총(gene bombardment), 및 수용체-매개 형질감염을 포함할 수 있다.

[0068] 본 발명은 또한 치료 후 발암성 miRNA의 저해제를 소거 또는 제거하는 것을 포함한다. 소거제는 miRNA 저해제 또는 이를 발현하는 벡터에 상보적인 단리된 핵산을 포함할 수 있다. 따라서, 소거제는 miRNA 저해제 또는 이를 발현하는 벡터에 결합할 수 있고, 이렇게 함으로써 miRNA 및 표적 간의 결합을 방지할 수 있다.

[0069] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체에서 비만, 프레더-윌리 증후군, 고콜레스테롤혈증, 지방간 질환, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 및/또는 비알코올성 지방간염(NASH)을 포함하는 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0070] *대사 장애*

[0071] 본 발명과 관련하여 사용된 바와 같은 용어 "대사 장애"는 갈색 지방 조직의 존재, 수준 또는 활성, 혈장 글루코스 농도, 혈장 인슐린 수준 및/또는 체지방 함량에 의해 영향을 받는 질환 또는 병태를 말한다. 일부 실시형태에서, 대사 장애 또는 병태는 또한 대사 증후군, 내당능 장애, 혈장 인슐린 농도 및 인슐린 저항성 상승, 이상지질혈증, 고혈당, 고지혈증, 고혈압, 지질영양이상증, 심혈관계 질환, 호흡기 질환 또는 병태를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특히 관심이 있는 대사 장애는 비지방간 간 질환(NAFLD) 및/또는 비알코올성 지방간염(NASH)을 포함한 비만, 프레더-윌리 증후군, 고콜레스테롤혈증, 지방간 질환이다.

[0072] *비만*

[0073] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 비만에 관한 것이다. 비만은 현대 사회에서 매우 널리 퍼져있는 만성 질환으

로, 사회적 오명뿐만 아니라 수명 감소 및 진성 당뇨병, 인슐린 저항성, 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 담석증, 골관절염, 정형외과적 손상, 혈전색전성 질환, 암, 및 관상동맥 심장 질환을 포함한 수많은 의학적 문제와 연관되어 있다. 문헌[Rissanen *et al.*, British Medical Journal, 301: 835-837 (1990)]. 일부 실시형태에서, 비만은 체질량지수(body mass index: BMI: 미터 단위 키의 제곱당 체중)를 사용하여 계산될 수 있다. 일부 실시형태에서, 비만은 BMI가 30 kg/m² 이상이고 그 외에는 건강한 대상체, 또는 적어도 하나의 동반이환이 있는 대상체의 BMI가 27 kg/m² 이상인 병태로서 정의된다. 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 비만이고 약 30 초과의 체질량지수를 가진다. 일부 실시형태에서, 대상체는 과체중이고 약 25 내지 29.9의 체질량지수를 가진다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 체중 감소를 유도한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 체중 증가를 예방한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 지방 조직의 성장을 예방하고 지방세포 분화를 손상시킨다.

[0074] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 miR-22(및 miR-22와 관련된 화합물)의 저해제를 투여하는 것을 포함하는 치료 방법 및/또는 비만 및 과체중, 및 관련 병태의 치료, 또는 이를 위한 약제의 제조에 있어서 miR-22(및 miR-22와 관련된 화합물)의 용도를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 유효량의 miR-22(및 miR-22를 억제하는 것과 관련된 화합물)를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 비만을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 유효량의 miR-22의 저해제(및 miR-22를 억제하는 것과 관련된 화합물)를 투여하여 이를 필요로 하는 환자에서 체중 감소를 유도하고/하거나 체중 증가를 예방하는 것을 포함하는, 체중 관리 방법을 제공한다.

[0075] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 miR-22(및 miR-22와 관련된 화합물)의 저해제를, 소화계의 수술을 받았거나 받을 환자; 약 80 내지 100 파운드 초과의 과체중인 환자; 약 35 초과의 BMI를 가진 환자; 또는 비만과 관련된 건강 문제를 가진 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 체중 감소를 유도하거나 체중 증가를 예방(또는 칼로리 섭취량을 실질적으로 변화시키지 않는 환자에서 비만을 치료 또는 예방 또는 체중 감소를 유도 또는 체중 증가를 예방)하는 방법에 관한 것이다.

[0076] 일부 실시형태에서, 소화계의 수술은 ICD-9-CM: 소화계에 대한 수술 하에서 분류된 것 중 하나 이상이며, 따라서 식도에 대한 수술; 위의 절개 및 절제; 위에 대한 다른 수술; 창자의 절개, 절제, 및 문합; 창자에 대한 다른 수술; 충수에 대한 수술; 직장, 직장S상결장 및 직장주위 조직에 대한 수술; 항문에 대한 수술; 간에 대한 수술; 담낭 및 담관에 대한 수술; 췌장에 대한 수술; 탈장 복구; 및 다른 복부 영역에 대한 수술을 포함할 수 있다.

[0077] 일부 실시형태에서, 소화계의 수술은, 예를 들어 수직 밴드 성형술(VBG, 예를 들어 위절제술); 위 밴드 삽입술(예를 들어, 랩-밴드(LAP-BAND) 또는 리얼라이즈(REALIZE)); 위소매절제술; 위 우회술(예를 들어, 루엔와이(Roux-en-Y) 위 우회술), 담도 췌장 우회술 및 미용성형술(예를 들어, 수동 지방흡입술(suction-assisted liposuction: SAL); 초음파 보조 지방흡입술(ultrasound-assisted liposuction: UAL); 동력 보조 지방흡입술(power-assisted liposuction: PAL); 이중-캐놀라(보조) 지방흡입술(twin-cannula (assisted) liposuction: TCAL 또는 TCL); 외부 초음파 보조 지방흡입술(external ultrasound-assisted liposuction: XUAL 또는 EUAL); 워터젯 지방흡입술(water-assisted liposuction: WAL); 레이저 보조 지방흡입술(laser assisted liposuction); 투메센트 지방흡입술; 및 냉동지방분해술과 같은 지방흡입술)을 포함한 제한적 수술 및/또는 흡수억제술 중 하나 이상이다.

[0078] 일부 실시형태에서, 비만과 관련된 건강 문제는 심혈관계 질환(예를 들어, 고 콜레스테롤, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 고 HDL, 고혈압, 관상 동맥 질환, 심부전), 수면무호흡증(폐쇄성 수면무호흡증을 포함함), 골관절염, 갑상선 문제, 치매, 통풍, 천식, 위식도 역류질환, 및 만성 신부전으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 비만과 관련된 건강 문제는 심장병, 수면무호흡증, 또는 고 콜레스테롤이다.

[0079] 일부 양태에서, 본 개시내용은 유효량의 miR-22의 저해제(및 miR-22를 억제하는 것과 관련된 화합물)를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 체중 감소를 유도 또는 체중 증가를 예방하기 위한 용도 및 방법을 제공하며; 여기서 환자는 실질적으로 칼로리 섭취량을 변경하지 않는다. 일부 실시형태에서, 칼로리 섭취량은 USDA 표와 같은 지침에 비해 높다. 일부 실시형태에서, 환자의 칼로리 섭취량은 2000 내지 10000 칼로리/일, 또는 약 2000 칼로리/일, 또는 약 2200 칼로리/일, 또는 약 2400 칼로리/일, 또는 약 2600 칼로리/일, 또는 약 2800 칼로리/일, 또는 약 3000 칼로리/일, 또는 약 3200 칼로리/일, 또는 약 3400 칼로리/일, 또는 약 3600 칼로리/일, 또는 약 3800 칼로리/일, 또는 약 4000 칼로리/일, 또는 약 5000 칼로리/일, 또는 약 6000 칼로리/일 초과이다. 일부 실시형태에서, 환자는 높은 칼로리 섭취량을 가지며, 체중이 증가하지 않거나 심지어 체중이 감소한다. 따라서, 본 개시내용은 종종 환자 순응도(예를 들어, 다이어트 실패)를 감소시키는 생활 방식의 변화없

이 효과를 제공한다. 일부 실시형태에서, 환자의 칼로리 섭취량은 치료 시작시 환자의 칼로리 섭취량의 약 20% 초과, 또는 약 10% 초과, 또는 약 5% 초과만큼 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 환자의 칼로리 섭취량의 높은 비율은 "빈 칼로리(empty calorie)", 즉, 고형 지방 및/또는 첨가 당의 칼로리이다. 일부 실시형태에서, 환자의 칼로리 섭취량의 약 15%, 또는 20%, 또는 25%, 또는 30%, 또는 35%, 또는 50% 초과는 빈 칼로리이다. 심지어 이러한 실시형태에서, 환자는 체중이 증가하지 않거나 심지어 체중이 감소할 수 있다.

[0080] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 환자는 과체중 또는 비만이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 환자는 중 심성 비만을 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 단순 비만(식이성 비만; 보통 신체가 이용할 수 있는 것보다 많은 칼로리의 소비로 생김), 2차 비만(보통 예를 들어 쿠싱 증후군 및 다낭성 난소 증후군과 같은 기저 의학적 병태 로 생김), 및 소아 비만 중 한 가지의 비만. 일부 실시형태에서, 비만은 클래스 I(30 내지 34.99의 BMI를 포함 함); 클래스 II(35 내지 39.99의 BMI를 포함함); 및 클래스 III(40 이상의 BMI를 포함함)으로 분류된다. 또한, 본 개시내용은 중증, 병적 및 초비만으로 추가로 분류되는 클래스 I, II, 또는 III 중 임의의 것의 비만을 제공 한다. 일부 실시형태에서, 환자는 예를 들어 일일 칼로리 섭취량에 의해 평가된 바와 같이 추가의 체중 증가의 위험이 있다.

[0081] 일부 실시형태에서, miR-22(및 miR-22와 관련된 화합물)의 저해제의 체중 관리/체중 감소/항-비만 효과는 다양 한 기법 및 지표를 사용하여 평가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료 전, 동안, 및 후에 평가가 수행된다. 일 부 실시형태에서, 신장을 고려한 사람의 체중의 측정값인 체질량지수(BMI)가 사용될 수 있다. 일부 실시형태에 서, 본 명세서에 기재된 환자는 "과체중" 분류를 제공하는 BMI, 즉, 예를 들어 약 25, 또는 약 25.5, 또는 약 26, 또는 약 26.5, 또는 약 27, 또는 약 27.5, 또는 약 28, 또는 약 28.5, 또는 약 29, 또는 약 29.5와 같은, 25 내지 29.9의 BMI를 가진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 환자는 "비만" 분류를 제공하는 BMI, 즉, 예를 들어 약 30, 또는 약 31, 또는 약 32, 또는 약 33, 또는 약 34, 또는 약 35, 또는 약 36, 또는 약 37, 또는 약 38, 또는 약 39, 또는 약 40, 또는 약 50과 같은, 30 초과와 BMI를 가진다. 일부 실시형태에서, 체 용적지수(body volume index: BVI)가 사용된다. BVI는 3D 소프트웨어를 사용하여 사람의 31) 이미지를 생성하므 로 BMI 등급이 같지만 체형이 상이하고 체중 분포가 상이한 사람을 구별할 수 있다. BVI는 총 체중이나 총 지방 함량이 아닌 사람의 체중과 지방이 신체에 위치한 위치를 측정하고, 일반적으로 중앙식 비만으로 알려진 복부 주위로 운반되는 체중에 중점을 둔다. 일부 실시형태에서, 전신의 공기이동 체적변화기록법(ADP)이 miR-22(및 miR-22와 관련된 화합물)의 체중 관리/체중 감소/항-비만 효과를 평가하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 발명에서 간단한 계량이 사용된다. 일부 실시형태에서, 피지후계 또는 "핀치 테스트", 생체전기 임피던스 분석 법, 정수압 계량, 또는 이중 에너지 X-선 흡수계측법(DEXA)이 사용될 수 있다.

[0082] 일부 실시형태에서, 신체의 단순한 둘레 측정이 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 환자는 약 35 인치, 또는 약 36 인치, 또는 약 37 인치, 또는 약 38 인치, 또는 약 39 인치, 또는 약 40 인치, 또는 약 41 인치, 또는 약 42 인치, 또는 약 43 인치, 또는 약 44 인치, 또는 약 45 인치, 또는 약 46 인치, 또는 약 47 인 치, 또는 약 48 인치, 또는 약 50 인치, 또는 약 55 인치, 또는 약 60 인치를 초과하는 허리 둘레를 가진다. 일 부 실시형태에서, 환자는 허리 둘레가 40 인치를 초과하는 남성 인간이다. 일부 실시형태에서, 환자는 허리 둘 레가 35 인치를 초과하는 여성 인간이다.

[0083] 본 개시내용의 방법은 권장 체지방 백분율을 초과하는, 즉, 적어도 "과체중" 범위에 있거나, 적어도 "비만" 범 위에 있는 체지방 백분율을 가지는 인간을 치료하는 데 사용될 수 있다. 체지방 백분율은 여성과 남성에게 따라 다를 것이다. 구체적으로, 여성의 경우, 본 개시내용의 방법은 적어도 약 25%, 25% 초과, 적어도 약 32%, 또는 32% 초과와 체지방 백분율을 가지는 여성 인간을 치료하는 데 사용될 수 있다. 남성의 경우, 본 개시내용의 방 법은 적어도 약 14%, 14% 초과, 적어도 약 18%, 18% 초과, 적어도 약 25%, 또는 25% 초과와 체지방 백분율을 가 지는 남성 인간을 치료하는 데 사용될 수 있다. 체지방 백분율은, 예를 들어 근적외선 측정법(near infrared interactance), 이중 에너지 X-선 흡수계측법, 체밀도 측정, 생체전기 임피던스 분석법 등을 포함한 당업계에서 허용되는 임의의 방법을 사용하여 추정될 수 있다.

[0084] 본 개시내용의 방법은 100 파운드 초과와 과체중이고/이거나 허리 둘레가 40 인치를 초과하는 남성인 환자를 치 료하는 데 사용될 수 있다. 본 개시내용의 방법은 80 파운드 초과와 과체중이고/이거나 허리 둘레가 35 인치를 초과하는 여성인 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0085] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 과체중과 연관된 특정 장애를 치료 및/또는 예방하는 데 사용되는 miR-22의 저해제(및 miR-22를 억제하는 것과 관련된 화합물)를 제공한다. 예를 들어, miR-22(및 miR-22와 관련된 화합 물)는 심혈관계 질환(예를 들어, 고 콜레스테롤, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 고 HDL, 고혈압, 관상 동맥 질환,

심부전), 수면무호흡증(폐쇄성 수면무호흡증을 포함함), 골관절염, 갑상선 문제, 치매, 통풍, 천식, 위식도 역류질환, 및 만성 신부전에서 사용된다.

[0086] 일부 실시형태에서, miR-22(및 miR-22와 관련된 화합물)의 저해제 투여 및/또는 사용은 지방 조직의 성장을 예방하거나 감소시킨다. 일부 실시형태에서, miR-22(및 miR-22와 관련된 화합물)는, 예를 들어 내장 지방 조직(VAT), 복부 피하 지방 조직(ASAT), 또는 이소성 지방을 포함하여, 백색 지방 조직(WAT) 및 갈색 지방 조직(BAT) 중 하나 이상에 영향을 미친다. 이와 같은 효과는, 예를 들어 본 명세서에 기재된 기법(예를 들어, BMI, 신장에 대한 체중 지수, 피부주름 측정, 전기 생체임피던스 분석 등)뿐만 아니라, 컴퓨터 단층촬영(CT), 핵자기 공명 영상법(MRI, 횡측 신체 스캔을 포함함), 이중 에너지 X-선 흡수계측법(DXA)을 포함한 다양한 영상 기법 중 임의의 것을 사용함으로써 평가될 수 있다.

[0087] miR-22(및 miR-22와 관련된 화합물)는 또한 식이 요법, 행동 요법, 물리 요법, 운동, 및 체중 감소 수술, 또는 2가지 이상의 이와 같은 요법의 조합과 함께 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 칼로리 제한 식이요법 중에 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 신체 운동 또는 물리 치료 요법에 관여하거나 관여할 것이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 체중 감소 수술을 받았거나, 받을 것이다. 일부 실시형태에서, miR-22의 저해제(및 miR-22를 억제하는 것과 관련된 화합물)는 추가적인 작용제와 조합될 수 있거나 다양한 작용제로 치료를 받고 있는 환자에게 투여될 수 있다.

[0088] 비만 및/또는 체중 감소/손실과 관련된 실시형태를 포함하지만 이에 제한되지 않는 예를 들어, 추가적인 작용제는 올리스타트(orlistat)(예를 들어, 알리(ALLI), 제니칼(XENICAL)), 로라카세린(lorcaserin)(예를 들어, 벨빅(BELVIQ)), 펜터민-토피라메이트(phentermine-topiramate)(예를 들어, 큐시미아(QSYMIA)), 시부트라민(예를 들어, 리덕틸(REDUCTIL) 또는 메리디아(MERIDIA)), 리모나반트(rimonabant)(아콤플리아(ACOMPLIA)), 엑세나타이드(exenatide)(예를 들어, 비에타(BYETTA)), 프람린타이드(pramlintide)(예를 들어, 시플린(SYMLIN)) 펜터민(phentermine), 벤즈페타민, 다이에틸프로피온, 펜다이메트라진, 부프로피온, 및 메트포르민(metformin) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0089] 식품에서 특정 영양소를 흡수하는 신체의 능력을 방해하는 작용제는 추가적인 작용제, 예를 들어 올리스타트(예를 들어, 알리, 제니칼), 글루코만난 및 구아검 중 하나이다. 식욕을 저해하는 작용제도 또한 추가적인 작용제, 예를 들어 카테콜아민 및 이의 유도체(예컨대, 펜터민 및 다른 암페타민-기반 약물), 다양한 항우울제 및 기분 안정제(예를 들어, 부프로피온 및 토피라메이트), 식욕저해제(예를 들어, 텍세드린(dexedrine), 디곡신(digoxin)) 중 하나이다. 신체 대사를 증가시키는 작용제도 또한 추가적인 작용제 중 하나이다.

[0090] 일부 실시형태에서, 추가적인 작용제는 식욕 저해제, 신경전달물질 재흡수 저해제, 도파민 효현제, 세로토닌 효현제, GABA성 신호전달 조절제, 항경련제, 항우울제, 모노아민 옥시다제 저해제, 물질 P (NK1) 수용체 길항제, 멜라노코르틴 수용체 효현제 및 길항제, 리파제 저해제, 지방 흡수 저해제, 에너지 섭취 또는 대사의 조절제, 카나비노이드 수용체 조절제, 중독을 치료하기 위한 작용제, 대사 증후군을 치료하기 위한 작용제, 피옥시즘 증식체 활성화 수용체(PPAR) 조절제; 다이펩타이드 펩티다제 4(DPP-4) 길항제, 심혈관계 질환을 치료하기 위한 작용제, 트라이글리세라이드 수준의 상승을 치료하기 위한 작용제, 저 HDL을 치료하기 위한 작용제, 고콜레스테롤혈증을 치료하기 위한 작용제, 및 고혈압을 치료하기 위한 작용제 중 하나로부터 선택될 수 있다. 심혈관계 질환에 대한 일부 작용제는 스타틴(예를 들어, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴 및 프라바스타틴) 및 오메가-3 작용제(예를 들어, 로바자(LOVAZA), 에파노바(EPANOVA), 바세파(VASCEPA), 일반적인 에스테르화 오메가-3, 어유, 크릴 오일, 해조유)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가적인 작용제는 암페타민, 벤조다이아제핀, 설프닐 우레아, 메글리티나이드, 티아졸리딘다이온, 바이구아나이드, 베타-차단제, ACE 저해제, 이노제, 질산염, 칼슘 통로 차단제, 펜터민(phenlamine), 시부트라민, 로카세린(lorcaserin), 세틸리스타트(cetilistat), 리모나반트(rimonabant), 타라나반트(taranabant), 토피라메이트, 가바펜틴(gabapentin), 발프로에이트, 비가바트린(vigabatrin), 부프로피온(bupropion), 티아가빈(tiagabine), 세르트랄린(sertraline), 플루옥세틴(flouxetine), 트라조돈(trazodone), 조니사마이드(zonisamide), 메틸페니데이트, 바레니클린(varenicline), 날트렉손(naltrexone), 다이에틸프로피온, 펜다이메트라진(phendimetrazine), 레파글리나이드(repaglinide), 나테글리나이드(nateglinide), 글리메피라이드(glimepiride), 메트포르민, 피오글리타존(pioglitazone), 로시글리라존(rosiglitazone) 및 시타글립틴(sitagliptin) 중에서 선택될 수 있다.

[0091] *프레더-윌리 증후군*

[0092] 일부 실시형태에서, 본 방법은 프레더-윌리 증후군에 관한 것이다. 프레더-윌리 증후군은 신체의 많은 부분에

영향을 미치는 복합 유전 병태이다. 유아기에서, 상기 병태는 약한 근긴장도(저긴장), 섭식 곤란, 성장 불량, 및 발달 지연을 특징으로 한다. 아동기에서 시작하여, 이환된 개체는 끊임없는 식욕이 생기고, 이는 만성 과식(과식증)과 비만으로 이어진다. 일부 실시형태에서, 대상체는 프레더-윌리 증후군을 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 프레더-윌리 증후군, 특히 비만이 있는 대상체는 또한 제2형 당뇨병이 발생한다.

[0093] 지방간 질환

[0094] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법은 지방간 질환에 관한 것이다. 인구의 상당 부분이 비알코올성 지방간염(NASH)으로도 알려진 지방간 질환의 영향을 받는다. NASH는 종종 비만 및 당뇨병과 연관되어 있다. 간세포와 함께 트라이글리세라이드의 액적이 존재하는 간 지방증은 간을 만성 염증 상태로 만들고(생검 샘플에서 염증성 백혈구의 침윤으로 검출됨), 이는 섬유증과 간경변으로 이어질 수 있다. 지방간 질환은, 확실한 진단은 종종 생검을 필요로 하지만, 일반적으로 간-특이적 효소, 예컨대, 트랜스아미나제 ALT 및 AST(이들은 간세포 손상의 지표 역할을 함)의 혈청 수준의 상승의 관찰뿐만 아니라, 간 영역에서 피로 및 통증을 포함하는 증상의 제시에 의해 검출된다. 예상되는 이익은 간 염증 및 지방 함량의 감소이며, 이는 NASH의 섬유증 및 간경변으로의 진행의 악화, 중단, 또는 반전을 초래한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 간 지방증을 감소시키거나 예방한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 간 섬유증을 감소시키거나 예방한다.

[0095] 일부 실시형태에서, 본 방법은 본 명세서에 기재된 miR-22의 저해제를 투여함으로써 NASH를 치료하는 방법이다. NASH 환자는 고위험 NASH 환자일 수 있다. "고위험 NASH 환자"는 $NAS \geq 4$; 기준 섬유증 단계 2 또는 3; 또는 동반이환(제2형 당뇨병, $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 또는 $ALT \geq 60 \text{ U/L}$)이 있는 기준 섬유증 단계 1 중 하나 이상에 의한 특성화를 말한다.

[0096] 일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 지방증, 혼합 세엽(acinar) 염증, 및 간세포 풍선변형 및/또는 세포주위 섬유증 중 하나 이상을 감소시킨다.

[0097] 일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 지방증 중 하나 이상을 감소시킨다.

[0098] 일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 문헌[Brunt, *et al.* Am. J. Gastroenterology, Vol. 94, No. 9 (1999)]에 기재된 바와 같이, 경증의 등급 1 NASH, 또는 중등증의 등급 2 NASH, 또는 중증의 등급 3 NASH를 치료하며, 상기 문헌의 전체는 전문이 참조에 의해 포함된다:

경증, 등급 1	생검의 최대 66%를 포함하는 지방증(주로 대수포성); 가끔 풍선변형된 구역 3 간세포를 볼 수 있음; 세엽 내 pmn ± 세엽 내 림프구의 산란 비율; 문맥 만성 염증이 없거나 경미함.
중등증, 등급 2	어느 정도의 지방증; 간세포(주로 구역 3)의 풍선변형이 분명함; 언급된 세엽 내 pmn은 구역 3 세포주위 섬유증과 연관될 수 있음; 언급된 문맥 및 세엽 내 만성 염증은 경증 내지 중등증임.
중증, 등급 3	범세엽성 지방증(Panacinar steatosis); 주로 구역 3에서, 풍선변형 및 혼란이 분명함; 산란된 pmn과 같이 언급된 세엽 내 염증, pmn은 풍선변형된 간세포 ± 경증 만성 염증과 연관됨; 문맥 만성 염증은 경증 또는 중등증이지만, 표시되지 않음.

[0099]

[0100] 일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 다음 단계 중 임의의 것의 NASH를 치료한다: 단계 0, 섬유증 없음; 단계 1, 구역 3 세포주위(pericellular)/시누소이드 섬유증(sinusoidal fibrosis), 병소 또는 광범위; 단계 2, 단계 1의 것에 간문맥 섬유증을 더함, 병소 또는 광범위; 단계 3, 가교 섬유증, 병소 또는 광범위; 및 단계 4 간경변(+/- 잔류 세포주위 섬유증).

[0101] 일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 문헌[Kleiner, *et al.*, Hepatology, 2005. 41(6): p. 1313-21]에 기재된 바와 같이 임의의 활성도 점수의 NASH(NAS)를 치료하며, 상기 문헌의 전체는 전문이 참조에 의해 포함된다:

조직학적 특성	정의	점수
지방증	<5%	0
	5-33%	1
	33-66%	2
	>66%	3
소엽 염증*	없음	0
	<2 병소	1
	2-4 병소	2
	>4 병소	3
풍선변형**	없음	0
	소수의 세포	1
	두드러짐	2

*병소 수는 소엽 염증에 대하여 200×영역당 계수함

**소수의 풍선변형이 있는 세포는 드물지만 확실하게 풍선변형이 있는 간세포 및 진단적으로 경계에 있는 사례를 나타냄

[0102]

[0103]

일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 NASH를 8 미만, 또는 7 미만, 또는 6 미만, 또는 5 미만, 또는 4 미만, 또는 3 미만, 또는 2 미만, 또는 1 미만으로 감소시킨다. 일부 실시형태에서, AP-기반은 NAS를 약 7, 또는 약 6, 또는 5 미만, 또는 4 미만, 또는 약 3, 약 2, 또는 약 1로 감소시킨다.

[0104]

일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 지방증을 약 5%, 또는 약 10%, 또는 약 15%, 또는 약 20%, 또는 약 25%, 또는 약 30%, 또는 약 35%, 또는 약 40%, 또는 약 45%, 또는 약 50%, 또는 약 55%, 또는 약 60%, 또는 약 65%, 또는 약 70%, 또는 약 75%, 또는 약 80%, 또는 약 85%, 또는 약 90%, 또는 약 95%만큼 감소시킨다.

[0105]

일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 소엽 염증을 4개 병소 미만, 또는 3개 병소 미만, 또는 2개 병소 미만, 또는 1개 병소 미만으로 감소시킨다.

[0106]

일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 상기 등급당 0 또는 1의 점수로 풍선변형을 감소시킨다.

[0107]

일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 NASH에 대한 위험에 있는 대상체, 예컨대, 다양한 후천성 대사 질환, 예컨대, 비만, 당뇨병(예를 들어, 제2형), 고중성지방혈증, 급격한 체중 감소, 및 영양실조를 겪고 있는 대상체를 치료한다. 일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 NASH에 대한 위험에 있는 대상체, 예컨대, 다양한 유전적 대사 질환, 예컨대, 윌슨병, 타이로신혈증, 및 무베타지질단백혈증을 앓고 있는 대상체를 치료한다. 일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 NASH에 대한 위험에 있는 대상체, 예컨대, 다양한 다른 인자, 예컨대, 지질영양이상증 및 공회장우회술을 겪고 있는 대상체를 치료한다. 일부 실시형태에서, miR-22의 저해제는 NASH에 대한 위험에 있는 대상체, 예컨대, 아미오다론, 화학치료제(예를 들어, 이리노테칸), 타목시펜, 스테로이드, 에스트로겐, 다이에틸스틸베스트롤, 메토트렉세이트, 칼슘 통로 차단제(예를 들어, 니페디핀, 베라파밀, 및 딜티아젠펜) 중 하나 이상으로 치료를 받고 있는 대상체를 치료한다.

[0108]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 섬유증을 감소시키거나 예방하는 방법을 제공한다. 섬유증의 직접적인 마커는 프로콜라겐 유형(I, III, IV), 매트릭스 메탈로프로테이나제, 사이토카인, 및 케모카인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은, 예를 들어 정상세포의 활성화에 의해, 세포의 매트릭스 합성의 향상을 감소시키거나 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 TIMP-1의 수준을 조절하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 히알루론산의 혈청 수준을 감소시키거나 예방하는 방법을 제공한다.

[0109]

일부 실시형태에서, miR-22의 저해제의 효과는 히알루론산, 메탈로프로테이나제-1(TIMPI-1)의 조직 저해제, 및 알파-2-마크로글로불린의 조합물 중 하나 이상을 모니터링하는 검사(예를 들어, 피브로스펙(FIBROSpect) II)를 사용하여 모니터링된다.

[0110]

일부 실시형태에서, 본 발명은 간경변을 감소시키거나 예방하는 방법을 제공한다.

[0111]

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 혈소판수, 프로트롬빈 시간, 알부민, 총 빌리루빈, 및 혈청 아미노트랜스퍼라제 중 하나 이상을 조절하는 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 혈청 섬유증 마커, 예컨대, 히알루론산(HA) 및 알파-2-마크로글로불린을 조절하는 방법을 제공한다.

[0112]

고콜레스테롤혈증

[0113]

일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법은 고콜레스테롤혈증에 관한 것이다. 고콜레스테롤혈증은 혈청 콜레스테롤의 상승을 특징으로 하는 병태이다. 혈청 콜레스테롤 수준의 상승은 인구의 상당 부분에 영향을 미치고 죽상

경화증 및 심근경색증에 대한 중요한 위험 요소이다. 콜레스테롤-저하 약물, 예컨대, HMG-CoA 리덕타제 저해제 (스타틴)는 본 발명의 작용제에 추가적으로, 선택적으로 동일한 약제에 포함되어, 고콜레스테롤혈증 환자에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 저콜레스테롤혈증은 단일 유전자 돌연변이의 결과가 아닌 혈청 콜레스테롤의 상승을 특징으로 하는 병태인 가족성 고콜레스테롤혈증이다. 일부 실시형태에서, 고콜레스테롤혈증은 다양한 유전적 요소의 영향으로 인한 콜레스테롤의 상승을 특징으로 하는 병태인 다유전자성 고콜레스테롤혈증이다. 특정 실시형태에서, 다유전자성 고콜레스테롤혈증은 지질의 식이 섭취에 의해 악화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 고콜레스테롤혈증은 LDL-수용체(LDL-R) 유전자의 돌연변이, LDL-C의 현저한 상승 및 죽상경화증의 조기 발병을 특징으로 하는 상염색체 우성 대사 장애인 가족성 고콜레스테롤혈증(FH)이다. 가족성 고콜레스테롤혈증의 진단은 개체가 다음 기준 중 하나 이상을 충족할 때 이루어진다: 2개의 돌연변이된 LDL-수용체 유전자를 확인하는 유전자 검사; 하나의 돌연변이된 LDL-수용체 유전자를 확인하는 유전자 검사; 500 mg/dL을 초과하는 비치료 혈청 LDL-콜레스테롤의 문서 기록; 10세 이전의 힘줄 및/또는 피부 황색종; 또는 부모 둘 다 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증과 일치하는 지질-저하 요법 이전에 혈청 LDL-콜레스테롤의 상승을 문서화. 일부 실시형태에서, 고콜레스테롤혈증은 모계 및 부계 LDL-R 유전자 둘 다에서의 돌연변이를 특징으로 하는 병태인 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 또는 HoFH이다. 일부 실시형태에서, 고콜레스테롤혈증은 모계 또는 부계 LDL-R 유전자에서의 돌연변이를 특징으로 하는 병태인 이종접합 가족성 고콜레스테롤혈증 또는 HeFH이다.

- [0114] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 FTO 유전자는 핵산 서열(젠뱅크(Genbank) 수탁 번호: NM_001080432.2; 서열번호 13)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0115] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 FTO 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_001073901.1; 서열번호 14)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0116] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 CEBPa 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_004364.4, 전사체 변이체 1; 서열번호 15)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0117] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 CEBPa 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_004355.2, 전사체 변이체 1; 서열번호 16)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0118] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 CEBPa 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_001285829.1, 전사체 변이체 2; 서열번호 17)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0119] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 CEBPa 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_001285829.1, 전사체 변이체 2; 서열번호 18)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0120] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 CEBPa 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_001287424.1, 전사체 변이체 3; 서열번호 19)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0121] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 CEBPa 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_001274353.1, 전사체 변이체 3; 서열번호 20)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0122] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 CEBPa 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_001287435.1, 전사체 변이체 4; 서열번호 21)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0123] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 CEBPa 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_001274364.1, 전사체 변이체 4; 서열번호 22)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0124] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PPARg 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_138712.3, 전사체 변이체 1; 서열번호 23)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0125] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PPARg 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_619726.2, 전사체 변이체 1; 서열번호 24)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0126] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PPARg 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_015869.4, 전사체 변이체 2; 서열번호 25)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0127] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PPARg 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_056953.2, 전사체 변이체 2; 서열번호 26)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0128] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PPARg 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁

번호: NM_138711.3, 전사체 변이체 3; 서열번호 27)로 이루어지거나 이를 포함한다.

- [0129] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PPAR γ 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_619725.2, 전사체 변이체 3; 서열번호 28)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0130] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PPAR γ 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_005037.5, 전사체 변이체 4; 서열번호 29)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0131] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PPAR γ 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_005028.4, 전사체 변이체 4; 서열번호 30)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0132] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PTEN 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_000314.6, 전사체 변이체 1; 서열번호 31)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0133] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PTEN 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_000305.3, 전사체 변이체 1; 서열번호 32)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0134] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PTEN 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_001304717.2, 전사체 변이체 1; 서열번호 33)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0135] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PTEN 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_001291646.2, 전사체 변이체 1; 서열번호 34)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0136] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PTEN 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_001304718.1, 전사체 변이체 2; 서열번호 35)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0137] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PTEN 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_001291647.1, 전사체 변이체 2; 서열번호 36)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0138] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 TET2 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_001127208.2, 전사체 변이체 1; 서열번호 37)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0139] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 TET2 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_001120680.1, 전사체 변이체 1; 서열번호 38)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0140] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 TET2 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_017628.4, 전사체 변이체 2; 서열번호 39)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0141] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 TET2 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_060098.3, 전사체 변이체 2; 서열번호 40)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0142] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 BMP-7 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_001719.2, 전사체 변이체 1; 서열번호 41)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0143] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 BMP-7 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_001710.1, 전사체 변이체 1; 서열번호 42)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0144] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 SIRT-1 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_012238.4, 전사체 변이체 1; 서열번호 43)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0145] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 SIRT-1 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_036370.2, 전사체 변이체 1; 서열번호 44)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0146] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 SIRT-1 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_001142498.1, 전사체 변이체 2; 서열번호 45)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0147] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 SIRT-1 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NP_001135970.1, 전사체 변이체 2; 서열번호 46)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0148] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 SIRT-1 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호: NM_001314049.1, 전사체 변이체 3; 서열번호 47)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0149] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 SIRT-1 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크

수탁 번호: NP_001300978.1, 전사체 변이체 3; 서열번호 48)로 이루어지거나 이를 포함한다.

- [0150] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PGC1- α 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NM_001330751, 전사체 변이체 1; 서열번호 49)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0151] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PGC1a 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NP_001317680, 전사체 변이체 2; 서열번호 50)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0152] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PGC1- α 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NM_013261, 전사체 변이체 2; 서열번호 51)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0153] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PGC1a 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NP_037393, 전사체 변이체 2; 서열번호 52)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0154] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PGC1- α 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NM_001330752.1, 전사체 변이체 3; 서열번호 53)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0155] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PGC1a 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NP_001317681.1, 전사체 변이체 3; 서열번호 54)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0156] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PGC1- α 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NM_001330753.1, 전사체 변이체 4; 서열번호 55)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0157] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 PGC1a 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NP_001317682, 전사체 변이체 4; 서열번호 56)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0158] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 SP-1 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NM_138473.2; 서열번호 57)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0159] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 SP-1 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NP_612482; 서열번호 58)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0160] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 FGF-21 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NM_019113.3; 서열번호 59)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0161] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 FGF-21 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NP_061986.1; 서열번호 60)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0162] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 UCP1 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NM_021833.4; 서열번호 61)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0163] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 UCP1 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NP_068605.1; 서열번호 62)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0164] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 DDIT-4 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NM_019058.3; 서열번호 63)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0165] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 DDIT-4 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NP_061931.1; 서열번호 64)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0166] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 METTL3 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NM_019852.4; 서열번호 65)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0167] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 METTL3 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NP_062826.2; 서열번호 66)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0168] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 FGF1 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NM_000800.4; 서열번호 67)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0169] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 FGF1 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NP_000791.1; 서열번호 68)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0170] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 TP63 유전자는 핵산 서열(젠뱅크 수탁 번호

호 NM_001114978.1; 서열번호 69)로 이루어지거나 이를 포함한다.

- [0171] 본 개시내용의 방법의 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 야생형 인간 TP63 유전자는 아미노산 서열(젠뱅크 수탁 번호 NP_001108450.1; 서열번호 70)로 이루어지거나 이를 포함한다.
- [0172] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 또는 "환자"는, 인간 및 다른 영장류(예를 들어, 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 중), 농장 동물(예를 들어, 소, 양, 돼지, 염소, 및 양), 가정용 포유동물(예를 들어, 개 및 고양이), 실험용 동물(예를 들어, 설치류, 예컨대, 마우스, 래트, 및 기니피그), 및 조류(예를 들어, 가정용, 야생용 및 사냥감 새, 예컨대, 닭, 칠면조 및 다른 순계류(gallinaceous) 새, 오리, 거위 등)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 척추동물을 말한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다.
- [0173] 본 발명의 또 다른 실시형태는 miRNA, 예컨대, miR-22의 저해제, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물, 또는 상기 약학 조성물의 용도이다. 임상 적용이 고려되는 경우, 약학 조성물은 의도된 적용에 적절한 형태로 제조될 수 있다. 일반적으로, 이는 발열원뿐만 아니라, 사람 또는 동물에게 해로울 수 있는 다른 불순물이 본질적으로 없는 조성물을 제조하는 것을 수반할 것이다.
- [0174] 일 실시형태에서, 약학 조성물은 유효 용량의 miRNA 저해제, 비제한적인 예로서 miR-22에 대한 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 유효 용량은 유익하거나 원하는 임상 결과에 영향을 미치기에 충분한 양이다. 본 발명의 miRNA 저해제의 유효 용량은 약 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 2.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 또는 약 5 mg/kg 내지 약 25 mg/kg일 수 있다. 유효 용량으로 간주될 정확한 결정은, 환자의 크기, 연령, 대사 장애의 유형, 및 저해제 또는 효현제(비제한적인 예는 안타고미르, 발현 작제물, 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 폴리뉴클레오타이드 듀플렉스 등을 포함함)의 성질을 포함하여, 각각의 환자에 대한 개별적인 요인을 기반으로 할 수 있다. 따라서, 투여량은 본 개시내용 및 당업계의 지식으로부터 당업자에 의해 용이하게 확인될 수 있다. 예를 들어, 용량은 문헌[Physicians' Desk Reference, 66th Edition, PDR Network; 2012 Edition (December 27, 2011)]을 참조하여 결정될 수 있으며, 이의 내용은 전문이 참조에 의해 포함된다.
- [0175] 유익하거나 원하는 치료 결과는 특히 저해제의 투여 없이 관찰된 것과 비교하여 체질량지수의 감소, 체중 감소 또는 대사 장애의 존재와 연관된 마커를 포함할 수 있다. 유익하거나 원하는 치료 결과는 또한 특히 저해제의 투여 없이 관찰된 것과 비교하여 대사 장애의 감소와 연관된 마커 또는 유전자의 존재의 증가 또는 감소를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 마커 또는 유전자는 체지방량 및 비만-관련 단백질(FTO), CEBPa, 및/또는 PPAR γ , ALKBH5, 및 ACLY이다. 일부 실시형태에서, FTO, CEBPa, PPARa, ACLY, SP-1, PGC1a, ALKBH5, SIRT-1, TP63, FGF1, 및/또는 DDIT4의 활성 및/또는 발현에서 섭동이 있다. 일부 실시형태에서, 마커 또는 유전자는 체지방량 및 비만-관련 단백질(FTO)이다.
- [0176] 콜로이드 분산 시스템, 예컨대, 수중유 에멀션, 미셀, 혼합 미셀 및 리포솜을 포함한 거대분자 복합체, 나노캡슐, 마이크로스페어, 비드, 및 지질-기반 시스템은 발암성 miRNA 기능의 올리고뉴클레오타이드 저해제에 대한 전달 비히클로서 사용될 수 있고, 지방 관련 대사 및 합성 경로를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드는 miRNA 효현제, 또는 특정 miRNA 저해제 또는 효현제를 발현하는 작제물을 표적으로 한다. 본 개시내용의 핵산을 지방 조직(예를 들어, 지방세포)에 전달하기에 적합한 상업적으로 입수가능한 지방 에멀션은 인트라리피드(INTRALIPID), 리포신(LIPOSYN)(등록상표), 리포신(등록상표) II, 리포신(등록상표) III, 뉴트리리피드, 및 다른 유사한 지질 에멀션을 포함한다. 생체내 전달 비히클로서 사용하기 위한 콜로이드 시스템은 리포솜(즉, 인공막 소포)이다. 이와 같은 시스템의 제조 및 용도는 당업계에 잘 알려져 있다. 예시적인 제형은 또한 US 5,981,505; US 6,217,900; US 6,383,512; US 5,783,565; US 7,202,227; US 6,379,965; US 6,127,170; US 5,837,533; US 6,747,014; 및 W003/093449에 개시되어 있으며, 이들은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 포함된다.
- [0177] 일반적으로 전달 비히클을 안정하게 만들고 표적 세포에 의한 흡수를 가능하게 하기 위해 적절한 염 및 버퍼를 이용하는 것이 요구될 것이다. 본 발명의 수성 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 수성 매질에 용해 또는 분산된 저해제 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 리포솜 또는 다른 복합체 또는 발현 벡터)를 포함하는 유효량의 전달 비히클을 포함한다. 어구 "약학적으로 허용가능한" 또는 "약리학적으로 허용가능한"은 동물 또는 인간에게 투여될 때 유해하거나, 알레르기성이거나, 또는 다른 뜻밖의 반응을 일으키지 않는 분자 실체 및 조성물을 말한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 약학적으로 허용가능한 담체는 약제, 예컨대, 인간에게 투여하기에 적합한 약제를 제형화함에 있어서 사용하기에 허용가능한 용매, 버퍼, 용액, 분산 매질, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약학적으로 활성 물질에 대한 이와 같은 매질 및 작용제의 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 본 발명의 활성 성분과 양립할 수 없는 경

우를 제외하고, 치료 조성물에서 상기 매질 또는 작용제의 사용이 고려된다. 보충적인 활성 성분이 조성물의 벡터 또는 폴리뉴클레오타이드를 불활성화시키지 않는 한, 상기 활성 성분은 또한 조성물에 포함될 수 있다.

[0178] 본 발명의 활성 조성물은 고전적인 약학 제제를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 이들 조성물의 투여는 표적 조직이 그 경로를 통해 이용가능한 한 임의의 일반적인 경로를 통해 이루어질 수 있다. 이는 경구, 비강, 또는 협측을 포함한다. 대안적으로, 투여는 피내, 피하, 근육내, 복강내 또는 정맥내 주사에 의해, 또는 지방 조직으로의 직접 주사에 의해 이루어질 수 있다. 본 명세서에 개시된 작용제는 또한 카테터 시스템에 의해 투여될 수 있다. 이와 같은 조성물은 일반적으로 본 명세서에 기재된 바와 같이 약학적으로 허용가능한 조성물로서 투여될 것이다.

[0179] 활성 화합물은 또한 비경구로 또는 복강내로 투여될 수 있다. 예시로서, 유리 염기 또는 약리학적으로 허용가능한 염으로서 활성 화합물의 용액은 계면활성제, 예컨대, 하이드록시프로필셀룰로스와 적절하게 혼합될 수 중에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 혼합물 중에서 및 오일 중에서 제조될 수 있다. 일반적인 보관 및 사용 조건 하에서, 이들 제제는 일반적으로 미생물의 성장을 방지하기 위해 방부제를 함유한다.

[0180] 주사가 가능한 사용 또는 카테터 전달에 적합한 약학 형태는, 예를 들어 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 일반적으로, 이러한 제제는 주사가 가능성이 용이할 정도로 멸균되고 유동적이다. 제제는 제조 및 보관 조건 하에서 안정적이어야 하며, 미생물, 예컨대, 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 적절한 용매 또는 분산 매질은, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유할 수 있다. 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의해 그리고 계면활성제의 사용에 의해, 적절한 유동성이 유지될 수 있다. 미생물 작용 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 야기될 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들어 당 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가 가능한 조성물의 흡수 연장은 조성물 중 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 야기될 수 있다.

[0181] 멸균 주사 용액은 원하는 대로 임의의 다른 성분(예를 들어, 상기 열거된 바와 같음)과 함께 용매에 적절한 양으로 활성 화합물을 혼입시킨 다음, 멸균 여과함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균 활성 성분을 기본 분산 매질 및 예를 들어 상기 열거된 바와 같은 원하는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은, 활성 성분(들)과, 이전의 이의 멸균 여과된 용액으로부터 임의의 추가적인 원하는 성분의 분말을 생성하는 진공-건조 및 동결-건조 기법을 포함한다.

[0182] 제형화 시, 용액은 투약 제형과 양립가능한 방식으로 그리고 치료적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다. 제형은 다양한 투약 형태, 예컨대, 주사 용액, 약물 방출 캡슐 등으로 용이하게 투여될 수 있다. 예를 들어, 수용액의 비경구 투여의 경우, 용액은 일반적으로 적절하게 완충되고, 액체 희석제는 먼저, 예를 들어 충분한 식염수 또는 글루코스를 이용하여 등장성으로 된다. 이와 같은 수용액은, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 투여에 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 개시내용을 고려하여, 당업자에게 알려진 바와 같이 멸균 수성 매질이 이용된다. 예시로서, 단일 용량은 1mL의 등장성 NaCl 용액에 용해되고, 1000mL의 대량피하주사 유체에 첨가되거나 제안된 주입 부위에 주사될 수 있다(예를 들어, 문헌[Remington Pharmaceutical Sciences, 15th Edition, pages 1035-1038 and 1570-1580] 참조, 이의 내용은 본 명세서에 참조에 의해 포함됨). 투여량의 약간의 변화는 치료될 대상체의 상태에 따라서 필수적으로 일어날 것이다. 투여 담당자는 어떠한 경우에도 개별 대상체에 대한 적절한 용량을 결정할 것이다. 더욱이, 인간 투여의 경우, 제제는 FDA 생물학적약품 표준국(FDA Office of Biologics standards)이 요구하는 바와 같이 멸균성, 발열성, 일반 안전성 및 순도 표준을 충족해야 한다.

[0183] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 제1 miRNA의 제1 저해제이되 상기 miRNA는 miR-22인 제1 저해제 및 제2 miRNA의 제2 저해제이되, 상기 miRNA는 대사-관련 유전자의 조절자인 제2 저해제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대사 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 miRNA는, 비제한적인 예로서 국제 특허 공개 WO 2012/142313(이의 내용은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 포함됨)에 개시된 것을 포함한, 공지된 miR 저해제이다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 저해제는 임의의 순서로(예를 들어, 제1 그 다음 제2, 또는 제2 그 다음 제1) 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0184] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 miR-22의 저해제이거나 이를 포함하는 제1 작용제 및 적어도 하나의 다른 대

사 장애 생물학적 제제, 치료제 또는 약물이거나 이를 포함하는 제2 작용제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대사 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 저해제는 임의의 순서로(예를 들어, 제1 그 다음 제2, 또는 제2 그 다음 제1) 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0185] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 임의의 작용제, 예컨대, miR-22에 대한 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 포함한 발암성 miRNA의 저해제의 투여를 단순화할 수 있는 키트를 제공한다. 본 발명의 예시적인 키트는 본 명세서에 기재된 임의의 조성물을 단위 투약 형태로 포함한다. 일 실시형태에서, 단위 투약 형태는 멸균될 수 있고, 본 명세서에 기재된 임의의 작용제 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 또는 비히클을 함유하는 용기, 예컨대, 프리-필드 시린지이다. 키트는 본 명세서에 기재된 임의의 작용제의 사용을 지시하는 라벨 또는 인쇄된 설명서를 추가로 포함할 수 있다. 키트는 또한 투여 위치에 대한 리드 검경, 국부마취제, 및 세정제를 포함할 수 있다. 키트는 하나 이상의 추가적인 작용제, 예컨대, 발암성 miRNA의 제2 저해제, 또는 본 명세서에 기재된 생물학적 제제, 치료제, 화학요법제 또는 약물을 추가로 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 키트는 유효량의 본 발명의 조성물 및 유효량의 또 다른 조성물, 예컨대, 본 명세서에 기재된 것을 함유하는 용기를 포함한다.

[0186] 실시예

[0187] 본 명세서에 개시된 본 발명이 보다 효율적으로 이해될 수 있도록 하기 위하여, 하기 실시예를 제공한다. 이들 실시예는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 본 발명을 어떠한 방식으로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다는 것을 이해해야 한다.

[0188] 실시예 1: 비만에서 miR-22 역할

[0189] miR-22는 PTEN 및 TET를 직접 표적으로 하여, 종양형성, 전이 및 다른 대사 장애를 촉진시킨다. 60가지 초과 PTEN-표적화 miRNA 및 30가지 이상의 새로운 원발암 유전자좌를 인간 암에서 연구하였다. 척추동물 사이에서 진화적으로 고도로 보존되어 있으며, 다양한 조직에서 편재적으로 발현된다(Lagos-Quintana *et al.*, 2001, 2002; Neely *et al.*, 2006). PTEN을 표적으로 함으로써, miR-22는 PTEN 저하 또는 이의 상승이 각각 바르부르크- 또는 항-바르부르크 대사 상태를 촉발시키므로, 대사적으로 관련이 있다. 도 2A 내지 도 2D는 miR-22 과발현이 마우스의 체중에 영향을 미친다는 것을 나타낸다.

[0190] miR-22 톨아웃 접근법

[0191] 마우스의 체중 및 지방 축적에 대한 효과가 miR-22 과발현으로 인한 것인지의 여부를 평가하고 시간 동안 마우스 체중의 차별적인 증가 및 차별적인 식품 소비를 평가하기 위해, 2개월령 마우스(시작일), 야생형(Wt) 및 miR-22 유전자이식(Tg) 마우스를 고지방(60%) 식이에 배치하였다. 마우스 체중을 주 2회 모니터링하였고, 식품 사용량은 주 1회 모니터링하였다(도 3A 내지 도 3C 및 도 4A 내지 도 4F 참조). 유전자이식 miR-22(Tg) 마우스는 비-식이 요법(ND)에서 비만 표현형을 나타낸 반면, miR-22 톨아웃 마우스(KO) 마우스는 HFD에서 체중을 증가시키지 못하였다. 마우스 배아 섬유아세포(MEF) miR-22 결핍 세포는 지방세포에서 분화하는 능력의 손상을 나타내었다. 이러한 표현형은 지방세포 분화 및 일반적으로 지방 대사에 관여하는 상이한 유전자의 패널에 대하여 차별적인 유전자 발현과 상관 관계가 있다. 또한, 결과는 체중 증가에 대한 miR-22의 효과가 렙틴(또는 렙틴 유사) 독립적임을 나타낸다(도 5A 내지 도 5D 및 도 6 참조).

[0192] 실시예 2: 비만에 대한 요법으로서 miR-22의 억제

[0193] 모든 LNA 항-miR-22는 인간 및 마우스 둘 다에서 유용하다. 숙주 유전자는 인간과 마우스 사이에서 49% 상동성을 나타내었으며, LNA 항-HG-miR-22는 주로 인간에서 작동한다.

[0194] 항-miR-22 잠금 핵산(LNA)의 설계

[0195] 시드 서열을 포함하고, 길이가 8 nt 내지 20 nt이며, 허용되는 LNA의 길이-특이적 분해를 가지고 가능한 한 miR-22에 대한 높은 결합 특이성을 가지도록 LNA를 설계하였다.

[0196] LNA 보조 흡수(리포200(Lipo200) 형질감염)에 대한 프로토콜의 최적화에 의한 분석에서 서열을 검증하였고, 부착성 세포주인 FAM 표지된 LNA를 사용하였으며, 부착성 세포주 보조 및 비-보조 흡수에서 가장 강력한 항-miR-22를 식별함으로써 생물학적 효과를 검증하였다(처리 전 및 처리 후 miR-22 수준 및 TET2 활성 및 단백질 수준의 분석). 목표는 생체내 치료에 사용하기 위해 가장 강력한 항-miR이 있는 마우스 모델에서 항-miR을 사용하는 것이었으며, 확인 결과에 대해서는 도 33A 내지 도 33C를 참조한다. 하기 서열에서, 대분자는 LNA-변형된 것이

고, 소분자는 비변형된 것이며; miR-22(서열번호 1) 및 항-miR-22 올리고뉴클레오타이드(서열번호 2 내지 서열번호 10)에 대한 배향은 5'에서 3' 방향이다. 도 8은 miR-22와 혼성화될 때와 같이 3'에서 5'으로 배향된 항-miR-22 올리고뉴클레오타이드를 나타낸다. 5'에서 3'으로 배향된 서열번호 11 및 서열번호 12의 올리고뉴클레오타이드는 스크램블 서열이며 miR-22(서열번호 1)에 혼성화되지 않는다.

- [0197] hsa-miR-22 AAGCUGCCAGUUGAAGAACUGU (서열번호 1)
- [0198] CRM0008 TGGCAGCT (서열번호 2)
- [0199] CRM0009 CtTcaACtgGcAgCT (서열번호 4)
- [0200] CRM0010 CTTcaACtgGCAGCT (서열번호 5)
- [0201] CRM0011 TCtTCAaCtgGCAGCT (서열번호 6)
- [0202] CRM0012 TCtTcaaCtGGCAGCT (서열번호 7)
- [0203] CRM0013 TCtTCAacTgGCAGCT (서열번호 8)
- [0204] CRM0014 TTctTCAacTgGCAGCT (서열번호 9)
- [0205] CRM0015 GTtctTcaaCtgGCAGCT (서열번호 10)
- [0206] CRM0016 CGaATAgTtaGTAGCG (서열번호 11)
- [0207] CRM0017 FAM 표지된-CGaATAgTtaGTAGCG (서열번호 12)
- [0208] *생체내 항-miR-22 요법*
- [0209] 예방을 위한 생체내 실험 계획에서(도 9 참조), 2개월령의 HFD 중인 miR-22-/- 및 WT를 비히클(VCH), 스크램블 제어 RNA(SCR) 및 잠금 핵산(LNA)으로 형질감염시키고, 부하 용량 20 mg/kg(처음) 및 주당 유지 용량 10 mg/kg을 IP 주사 비-보조 섭취로 처리하였다. 음식 소비에 있어서 처리된 마우스와 비-처리된 마우스 사이에서 차이가 없었다(도 10 참조). miR-22의 생체내 약리학적 억제제는 마우스가 비만이 되는 것을 방지하였고, 생체내 항-miR-22 요법은 간에서 주요 miR-22 표적의 단백질 수준을 증가시킬 수 있었다. 항-miR-22 처리는 간 지질 조성에 영향을 미치지 않았지만 간 지방증을 크게 저해하였다.
- [0210] 처리 및 비처리 마우스에서 지방 대사, 합성, 분화의 잠재적인 유전자 발현을 평가하기 위해, 간 유래의 RNA, 백색 지방 조직(WAT) 및 갈색 지방 조직(BAT)을 VHL, SCR LNA 또는 LNA 항-miR-22로 처리된 마우스로부터 추출하고, 지방 관련 대사 및 합성 경로에 관여하는 TET2, PTEN(양성 대조군), FTO, CEBPa, PPARγ; 및 UCP1 및 CD36(브라운 마커로서)의 mRNA 발현을 결정하였다(도 12 참조).
- [0211] 치료 접근법에서, HFD 중인 miR-22-/- 및 WT 마우스를 항-miR-22-LNA, SCR 및 VHL로 처리하고 두 번째 HFD 요법에 배치하였다. 3.5개월의 처리 후, 이미 비만(평균 체중 > 40g)이고 HFD를 공급받은 마우스에서 체중의 유의한 감소가 있었다. 마우스를 희생시키고, 조직을 수집한 다음, 간 유래의 RNA를 RANseq에 사용하였다(도 16A 내지 도 16C, 도 17). miR-22 약리학적 억제제는 마우스에서 비만 표현형을 반전시키는 것으로 나타났다(도 18). 도 19A 내지 도 19C는 miR-22 약리학적 억제 및 유전자 녹아웃(KO) 클러스터를 함께 나타내는 마우스 간으로부터의 계층 클러스터 분석을 나타내는 RNA-seq 플롯으로서, 이는 처리가 표적 상에 있고 KO 표현형이 LNA 작제물을 사용하여 모방될 수 있다는 것을 나타내며, KO 및 LNA 처리된 마우스에서 상단의 하향 조절된 경로가 관련된 지질 대사 및 생합성임을 나타내는 마우스 간에서의 유전자 온톨로지 분석을 나타내는 RNA-Seq 플롯이 도 20에 도시되어 있다. 생체내 항-miR-22 요법은 ACL을 강하게 하향조절시키고 miR-22의 약리학적 억제제는 MEF 지방세포 분화를 손상시키는 데 효과적인 것으로 나타났다.
- [0212] 결과는 항-miR-22 요법이 마우스가 HFD 음식을 공급받을 때 체중이 증가하는 것을 방지하고, HFD 음식을 공급받은 비만 마우스에서 비만 표현형을 반전시키며, 음식 소비에 영향을 미치지 않고, 생체내에서 간 및 WAT를 효율적으로 표적으로 한다는 것을 나타낸다. 추가적으로, 항-miR-22 처리는 miR-22 표적 유전자의 단백질 수준에 영향을 미치고 임의의 특이적인 지질 클래스에는 영향을 미치지 않지만 마우스에서 총 지질의 전체 양을 감소시킬 수 있다.
- [0213] 실시예 3: miR-22는 비만과 체지방량 및 비만-관련 단백질(FTO)을 제어한다.
- [0214] miR-22는 PTEN 및 TET를 직접 표적으로 하여 종양형성 및 전이를 촉진시킨다. 예를 들어 SIRT-1, BMP-7, PPAR-

알파, PPAR- γ SP-1, PGC1 α , FGF-21, UCP1, 메틸트랜스퍼라제 유사 3 및 DDIT4를 포함하여 많은 다른 miR-22 표적화 유전자로서 PTEN은 대사 및 지방산 산화 또는 생물발생에 관여한다. FTO 발현은 miR-22 결핍 MEF에서 지방 유도 분화 동안 크게 하향조절되었지만 WT MEF에서는 그렇지 않았으며(도 26), miR-22 하향 조절(유전적 또는 약리학적)은 RNA m6A의 수준을 증가시켰다(도 27A 및 도 27B). mir-22 하향조절은 노년기에 간 기능에 영향을 미치거나 어떠한 간 관련 질환 또는 기능장애를 보이는 것으로 나타나지 않았다(도 28A 및 도 28B, 도 29).

[0215] miR-22 과발현이 간 기능, 지방간 및 섬유증에 영향을 미치는지의 여부를 평가하기 위해, 8 내지 10개월령의 마우스에게 정상 식이를 공급하였다. miR-22 OE는 지방간으로 이어지고 FSP-1 양성 세포의 존재를 증가시키는 것으로 나타났다. FSP-1은 섬유증과 연관된 간에서 대식세포의 하위집단을 식별한다.

[0216] 전반적으로, miR-22는 온코(onco)-miR(PTEN 표적화, MEF 형질전환, EMT)이고, miR-22는 인간 및 마우스에서 100% 보존되어 있으며, miR-22 OE는 ND에서 비만 표현형을 유도하고, miR-22 KO 마우스는 HFD에서 체중이 증가하지 않으며 miR-22는 약리학적으로 손상된 MEF 및 인간 MES를 침묵시켜 지방세포를 분화하고, LNA 항-miR-22 처리는 예방 설정에서 마우스가 비만이 되는 것을 방지하며, LNA 항-miR-22 처리는 HFD를 공급받은 비만 마우스에서 비만 표현형을 반전시키고, miR-22 침묵은 어떠한 간 독성을 나타내지 않으며, miR-22 침묵은 간 지방증 및 섬유증을 방지하고, miR-22는 대사 및 지질 생물발생과 관련된 여러 유전자를 동시에 표적으로 할 수 있다.

[0217] **다른 실시형태**

[0218] 본 개시내용이 이의 상세한 설명과 함께 기재되었지만, 상기 설명은 본 개시내용을 예시하고자 하는 것이지 본 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 본 개시내용의 범주는 첨부된 청구범위의 범주에 의해 한정된다는 것을 이해하여야 한다. 다른 양태, 이점, 및 변형은 하기 청구범위의 범주 내에 있다.

[0219] **참조에 의한 포함**

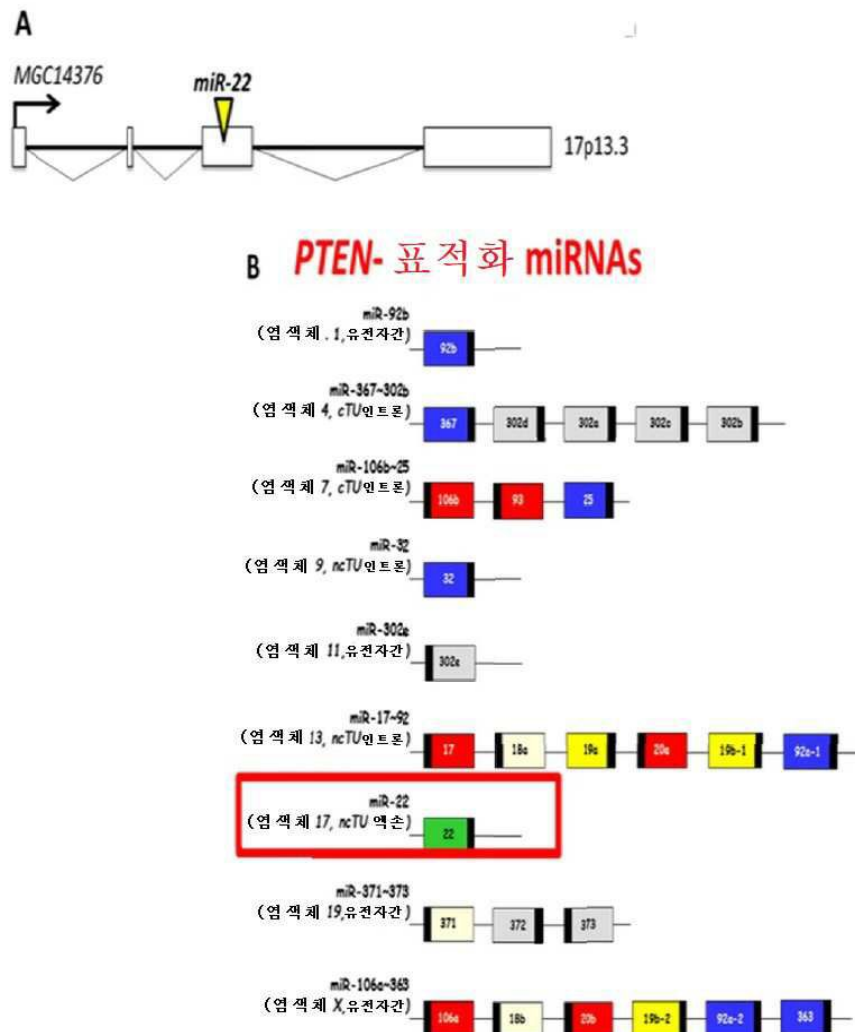
[0220] 본 명세서에서 참조된 모든 특허 및 간행물은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 포함된다.

[0221] 본 명세서에 논의된 간행물은 단지 본 출원의 출원일 이전의 개시내용을 위해서 제공된다. 본 명세서에서 어떠한 것도 본 발명이 선행 발명으로 인해 그러한 간행물보다 선행할 자격이 없음을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

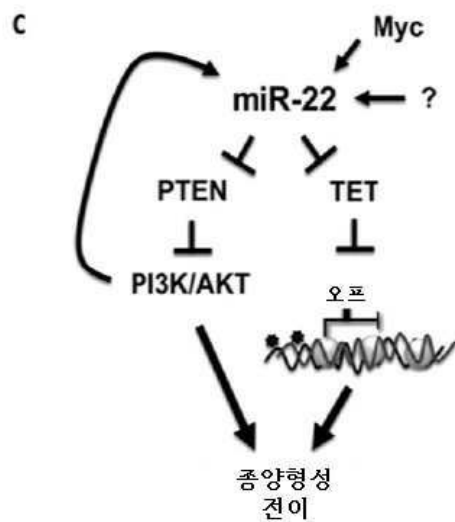
[0222] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 모든 표제는 단순히 구성을 위한 것이며, 어떠한 방식으로든 본 개시내용을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

도면

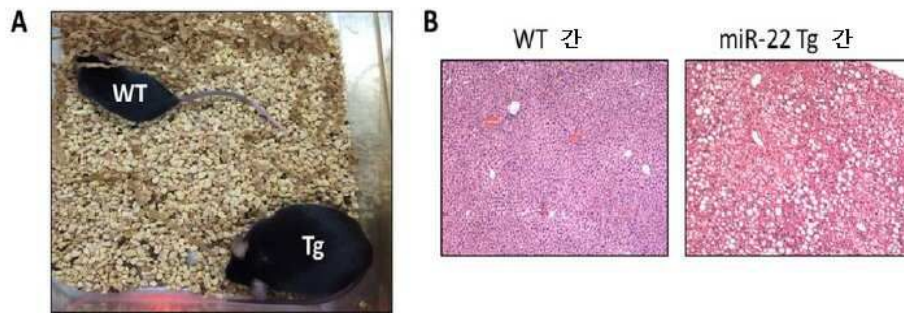
도면1a



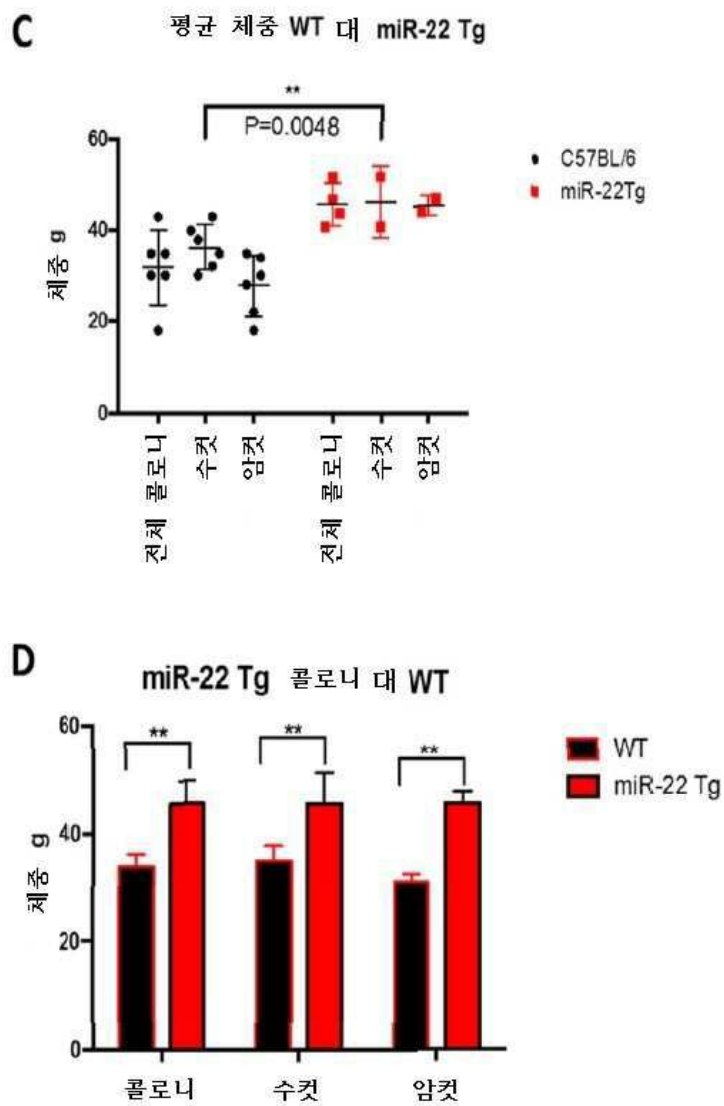
도면1c



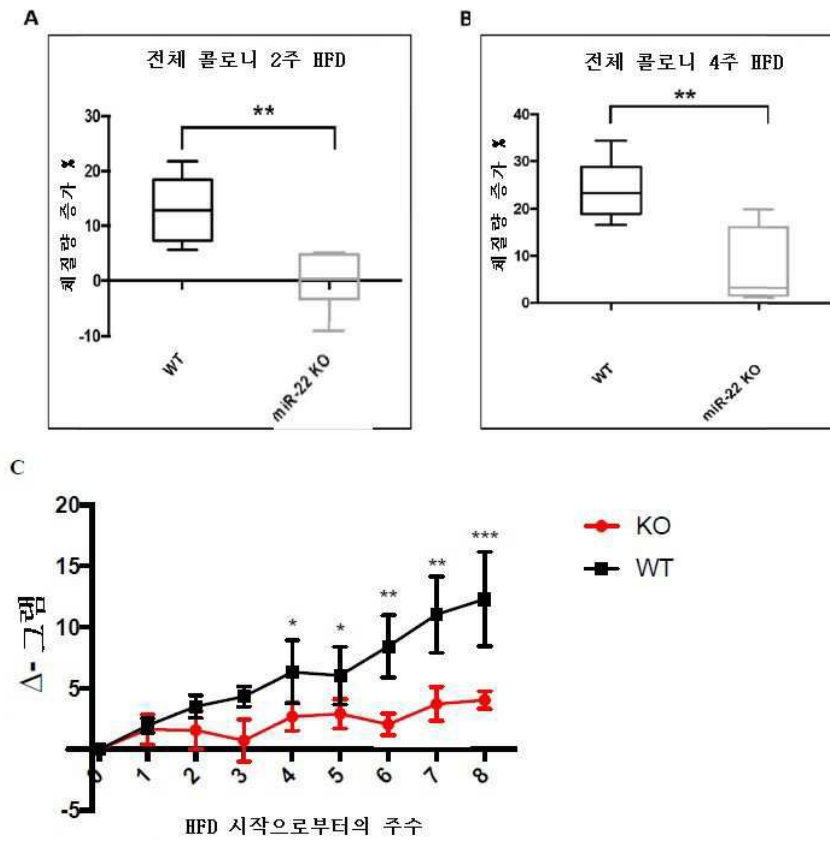
도면2ab



도면2cd

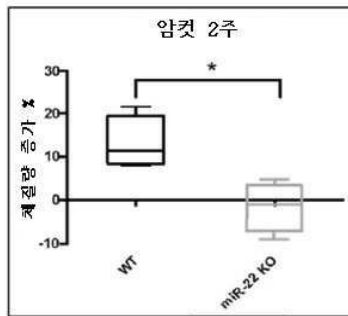


도면3

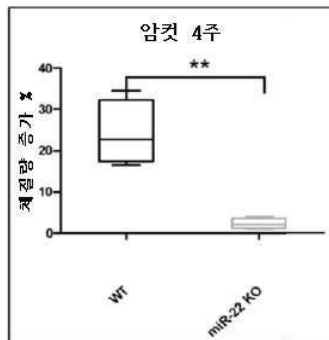


도면4ac

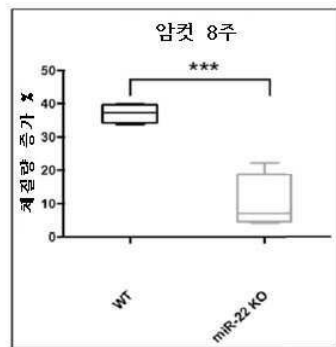
A



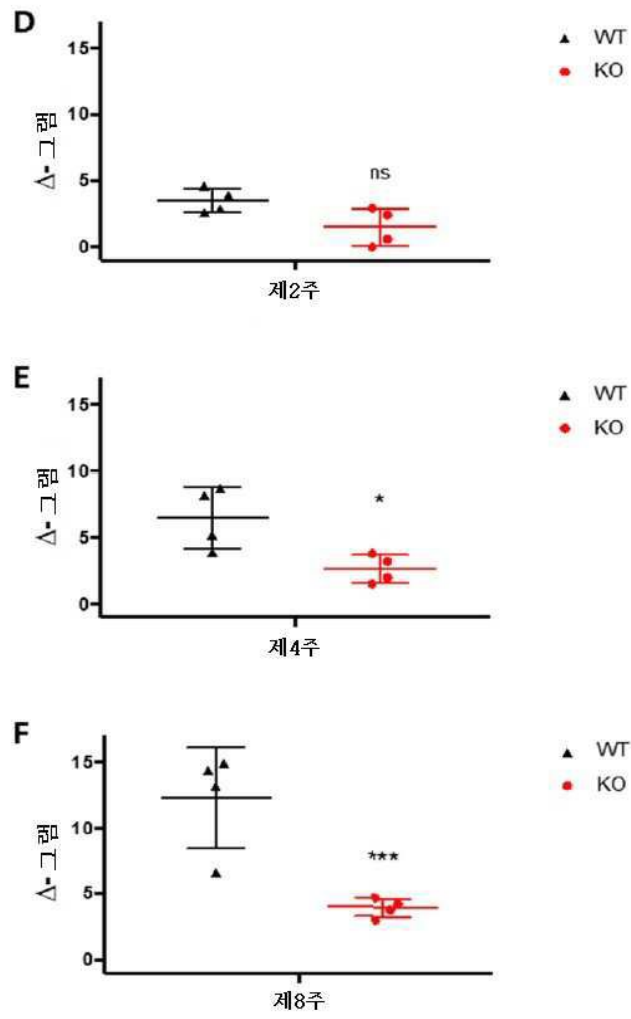
B



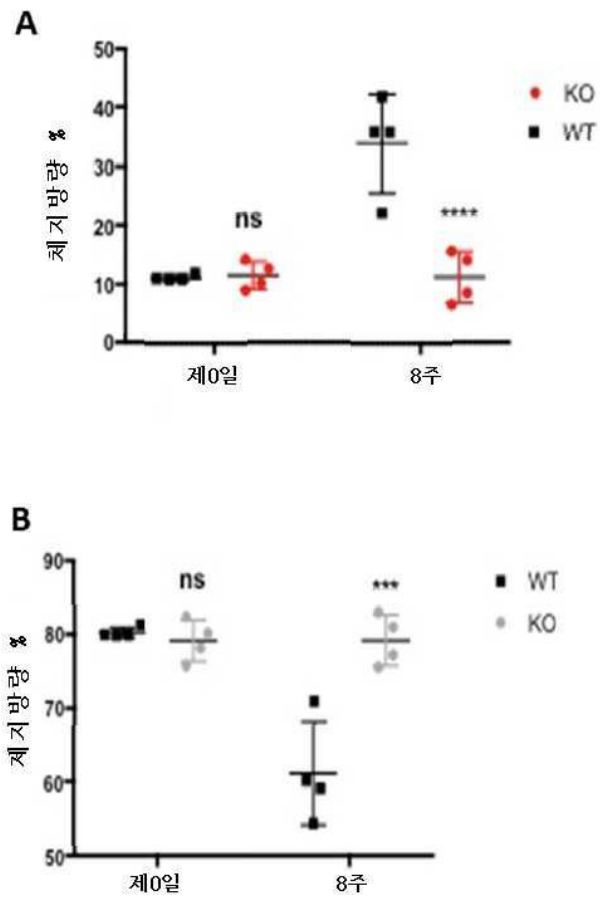
C



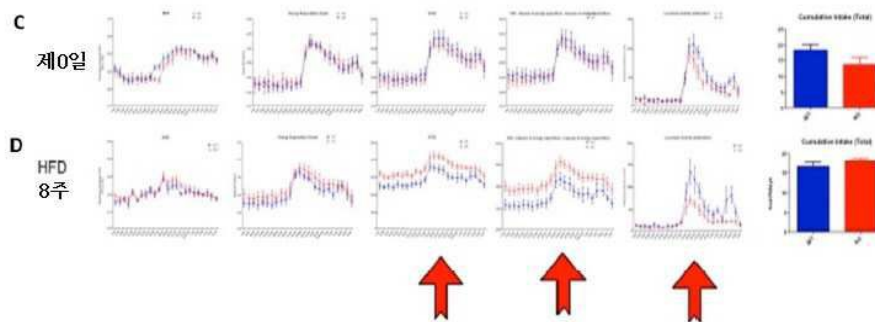
도면4df



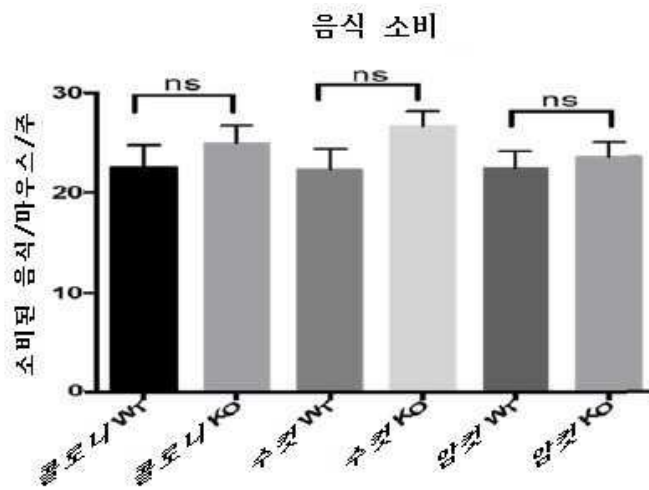
도면5ab



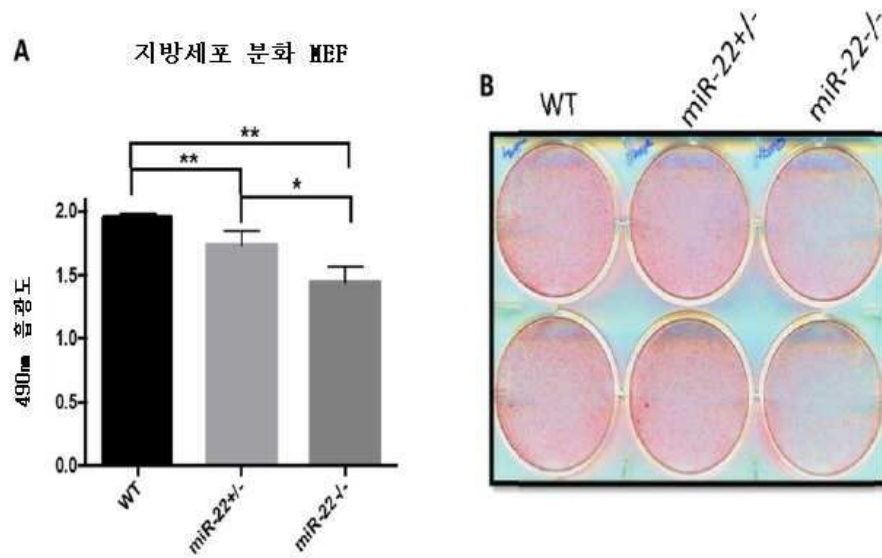
도면5cd



도면6



도면7



도면8

항-miR-22 LNA 설계

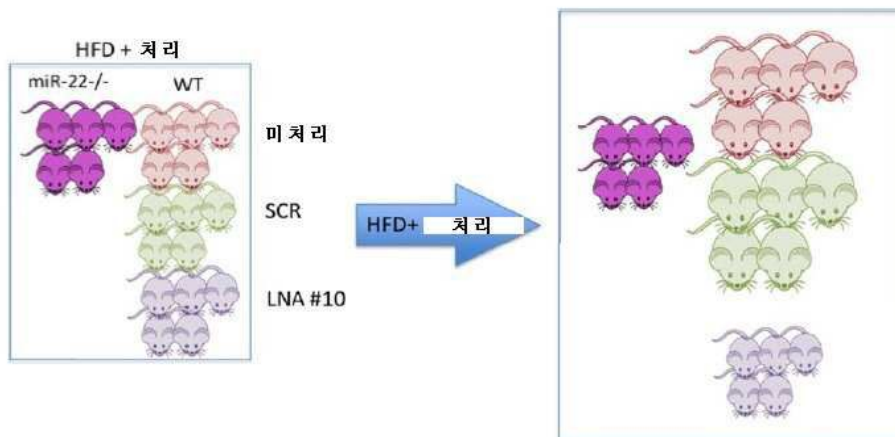
hsa-miR-22	5'	AAGCUGCCA	GUUGAAGAACUGU	3'
CRM0008	3'	TCGACGGT		5'
CRM0009		TCgAcGgtCAacTtC		
CRM0010		TCgACGgtCAacTTC		
CRM0011		TCgACGgtCaACTtCT		
CRM0012		TCgACGGtCaacTtCT		
CRM0013		TCgACGgTcaACTtCT		
CRM0014		TCgACGgTcaACTtcTT		
CRM0015		TCGaCGgtCaacTtctTG		
CRM0016		GCgATGatTgATAaGC		
CRM0017		GCgATGatTgATAaGC-FAM 표지		

모든 항-miR-22 올리고뉴클레오타이드는 믹스머(mix-mer) 전략으로 설계됨

스크램블

대문자 LNA
소문자 DNA

도면9

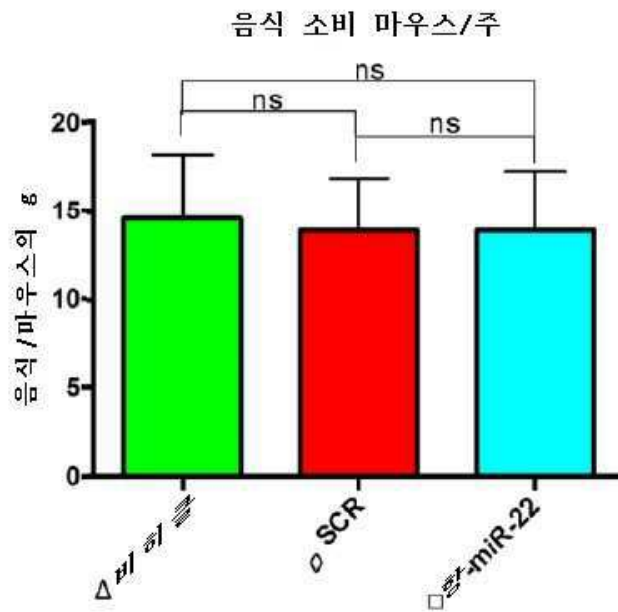


처리

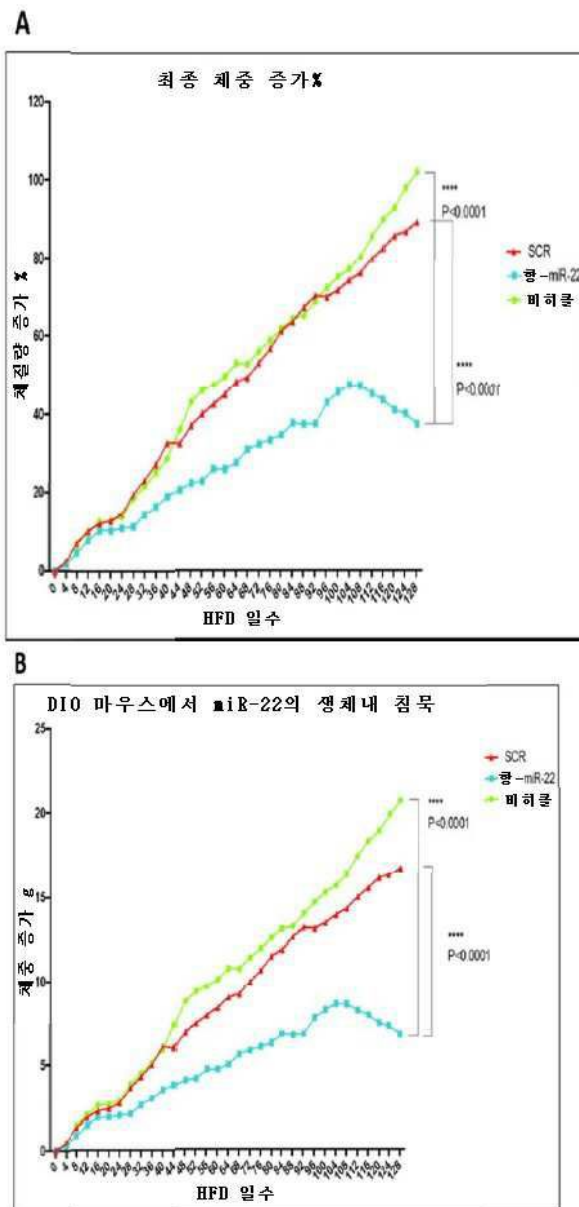
부하 용량 20mg/kg (처음)
유지 용량 주당 10 mg/kg을 IP 주사
미-보조 섭취

실험 시작시 모든 마우스는
2개월령이었음

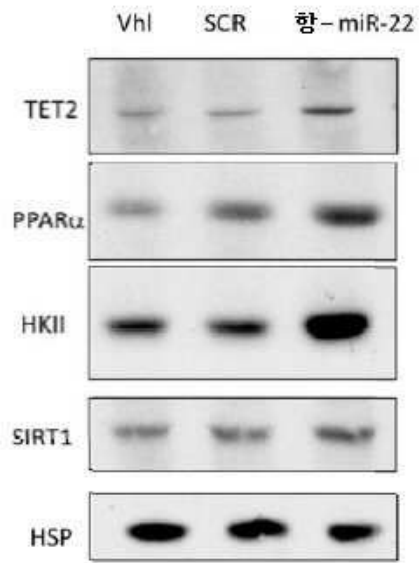
도면10



도면11

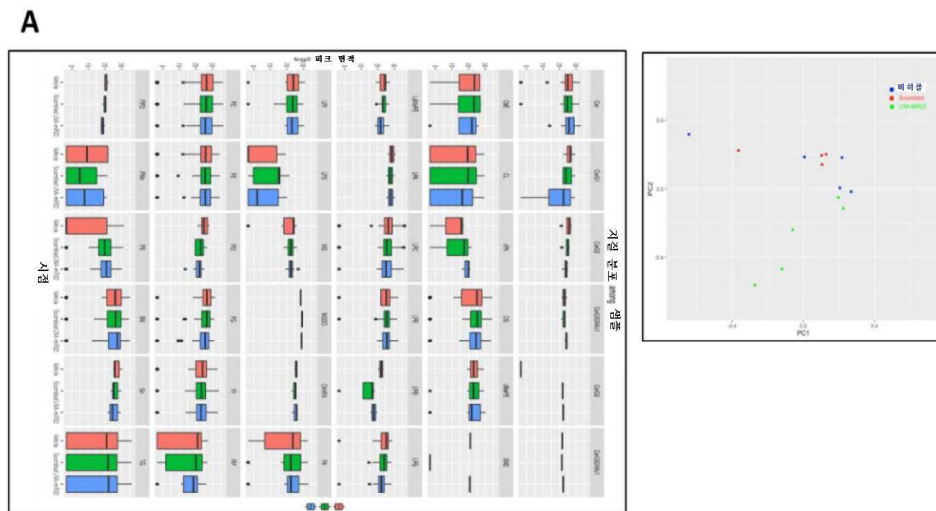


도면12

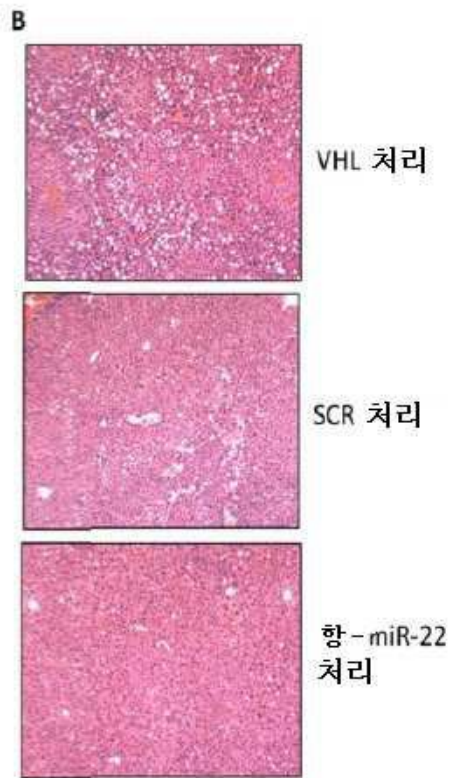


처리 및 미처리된 마우스
유래의 간 샘플

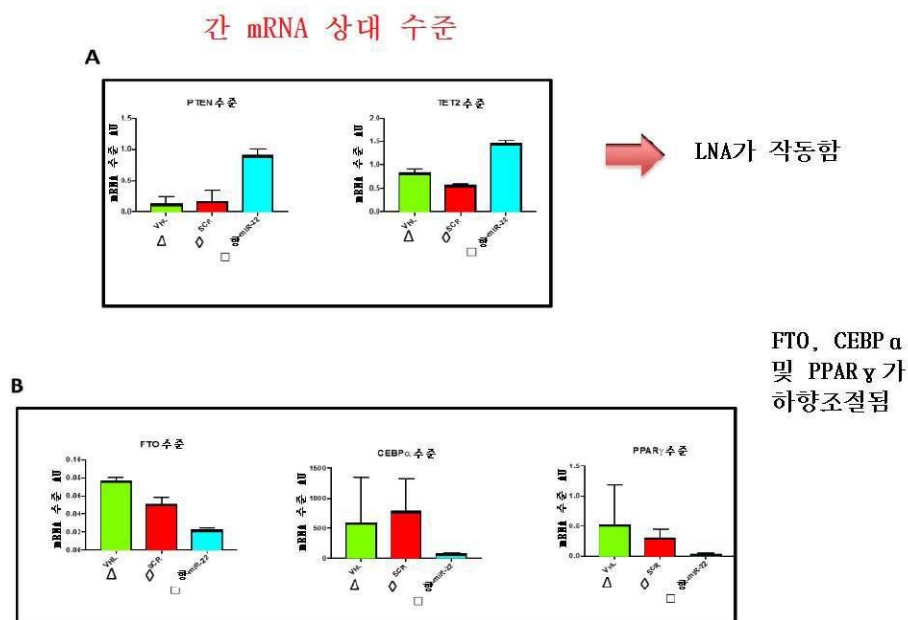
도면13a



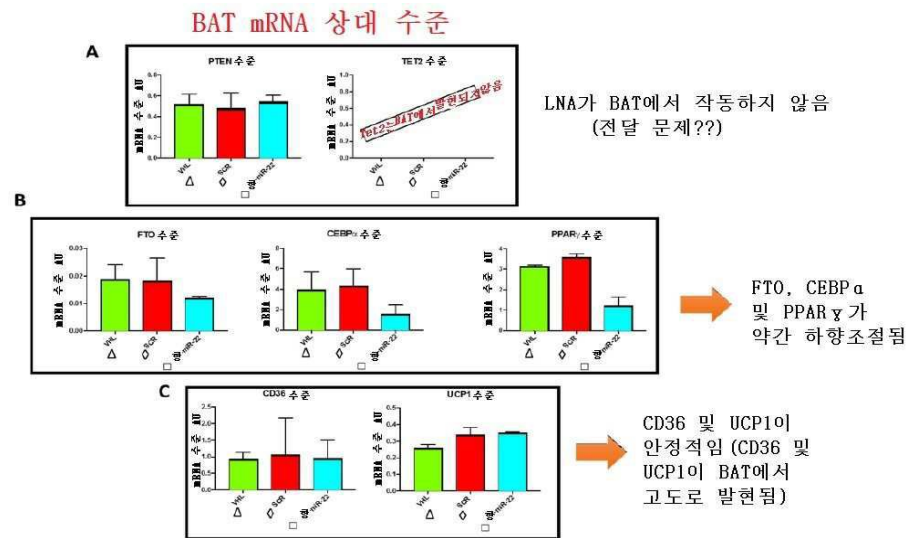
도면13b



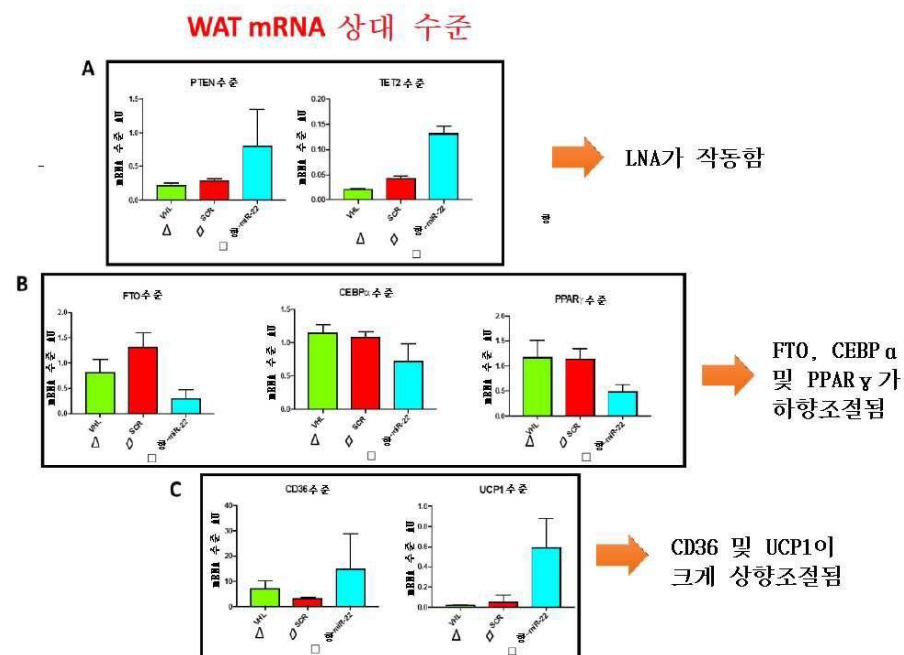
도면14



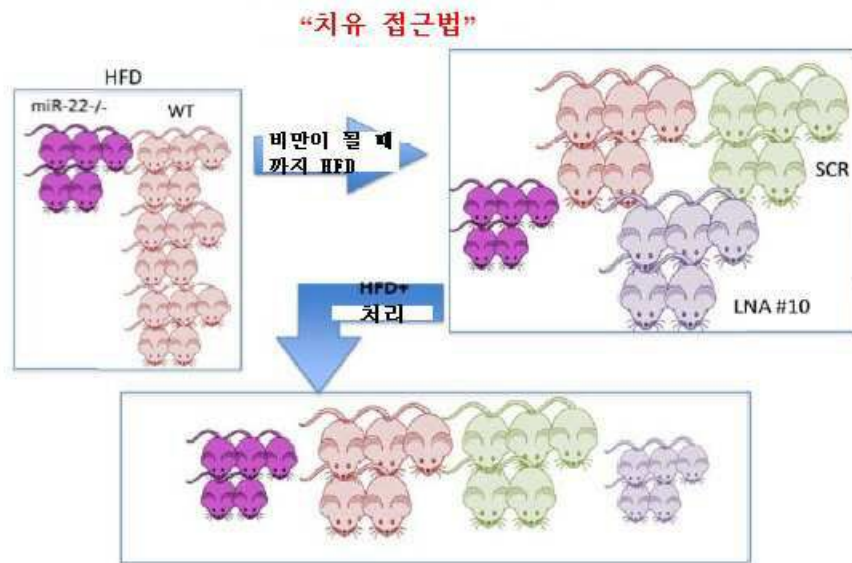
도면15



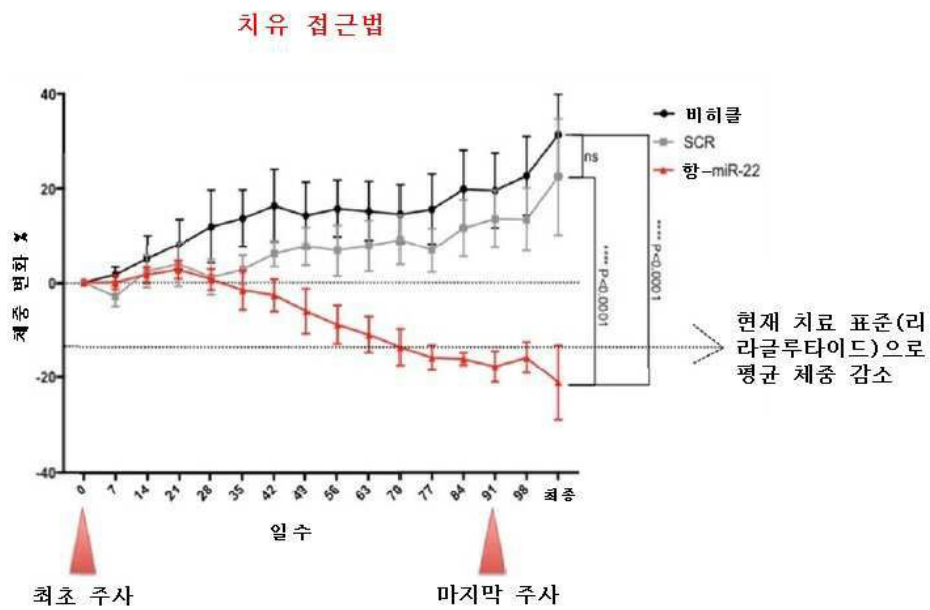
도면16



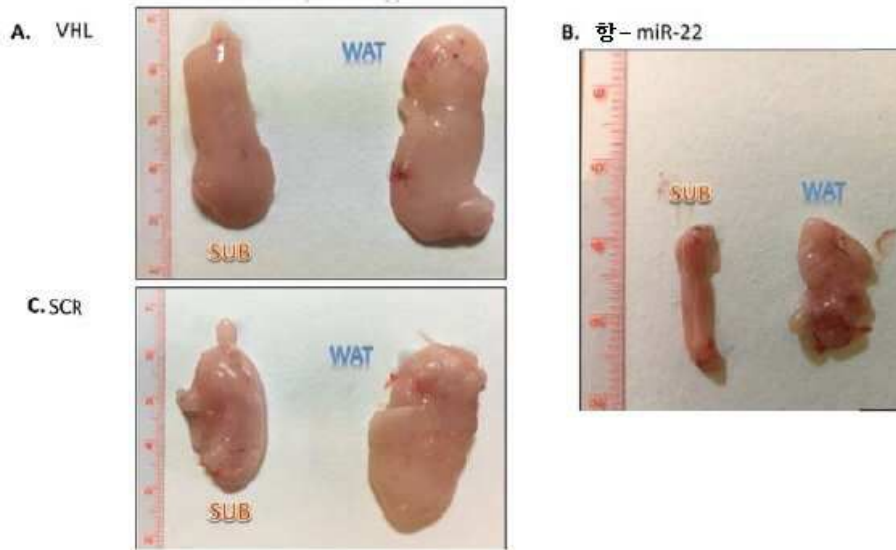
도면17



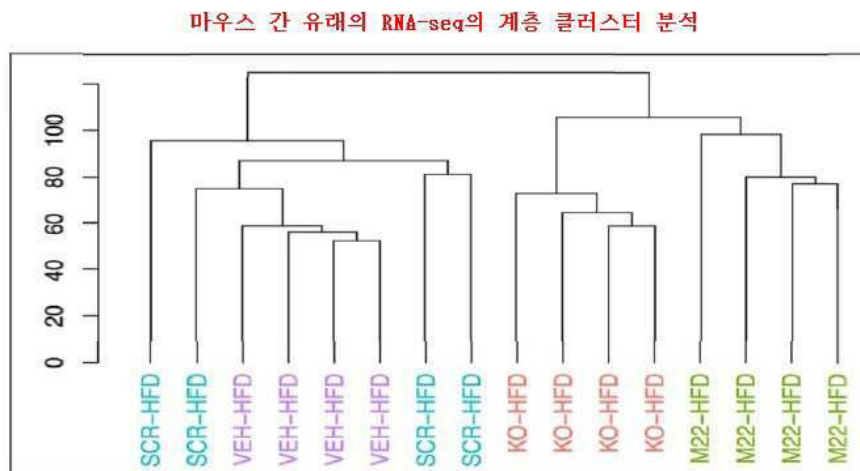
도면18



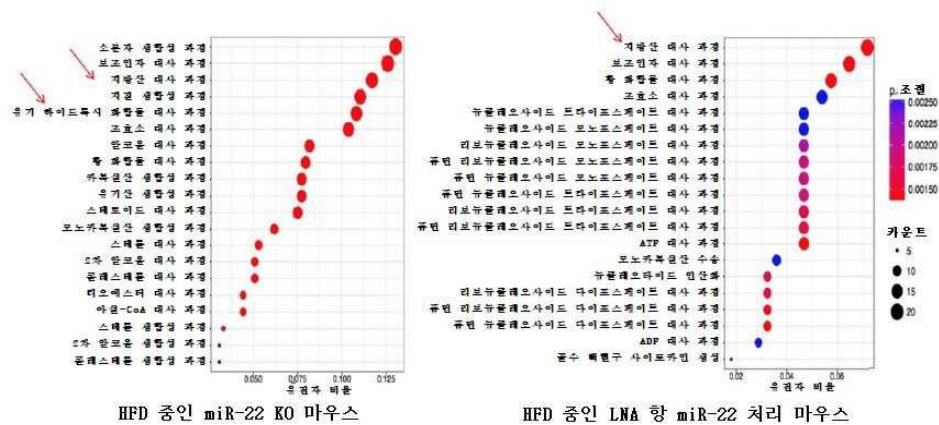
도면19



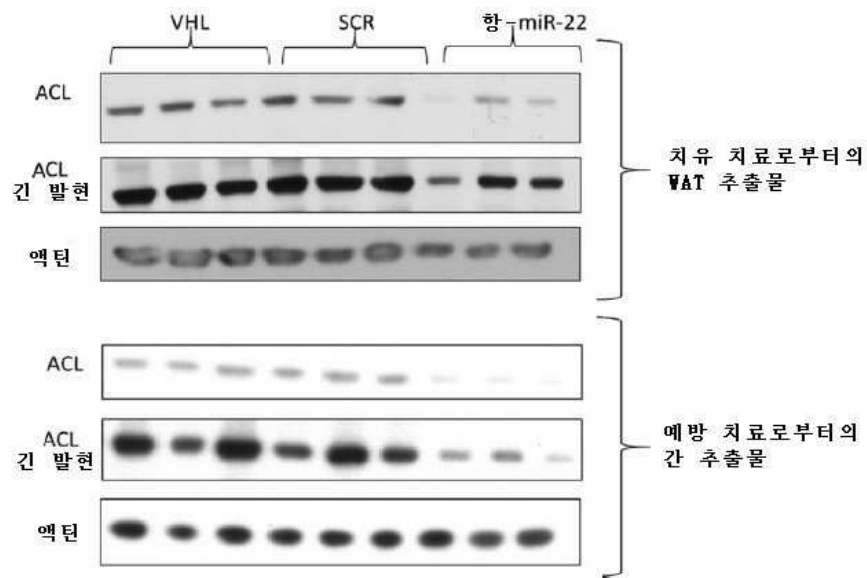
도면20



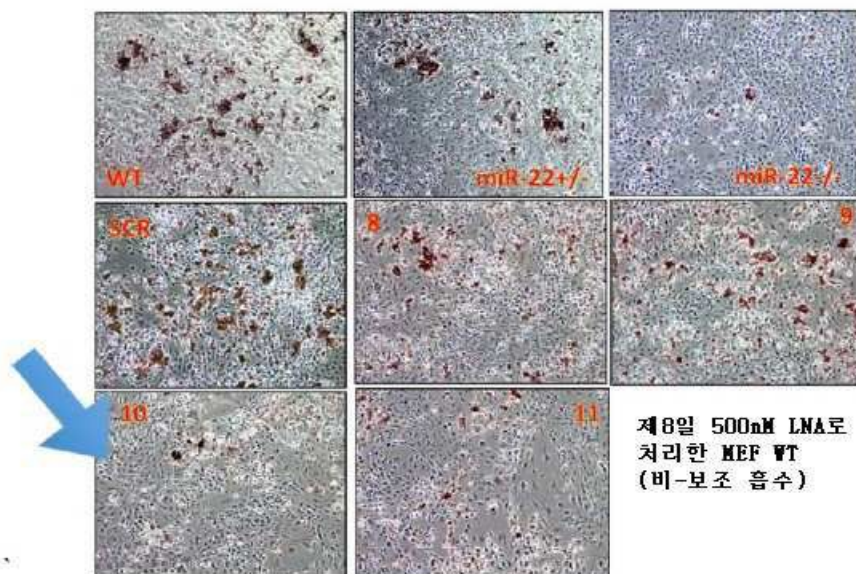
도면21



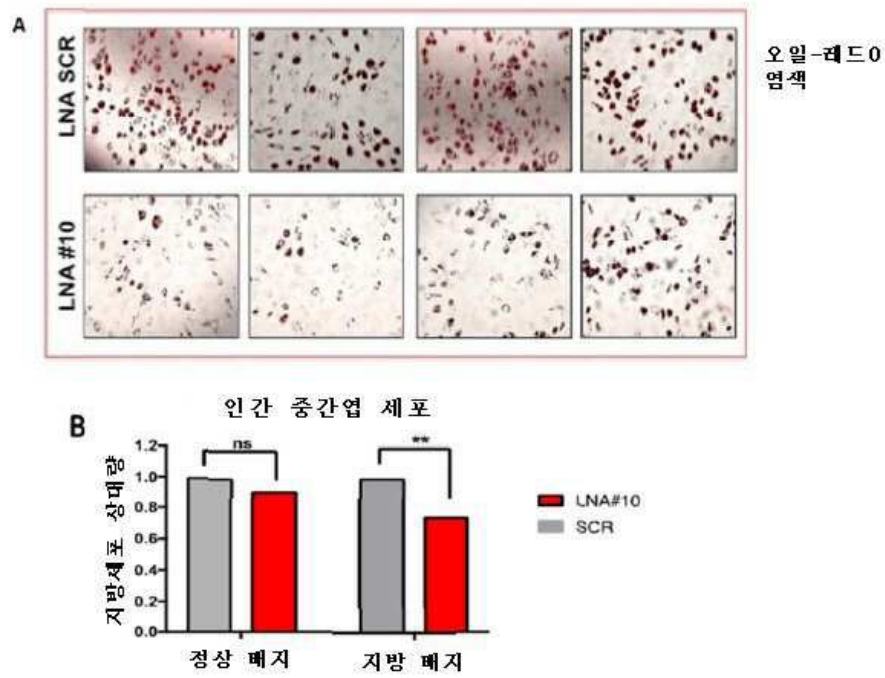
도면22



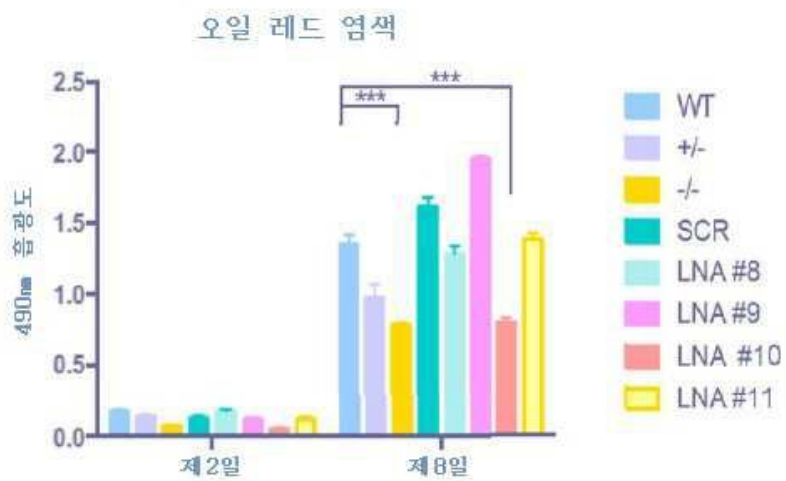
도면23



도면24



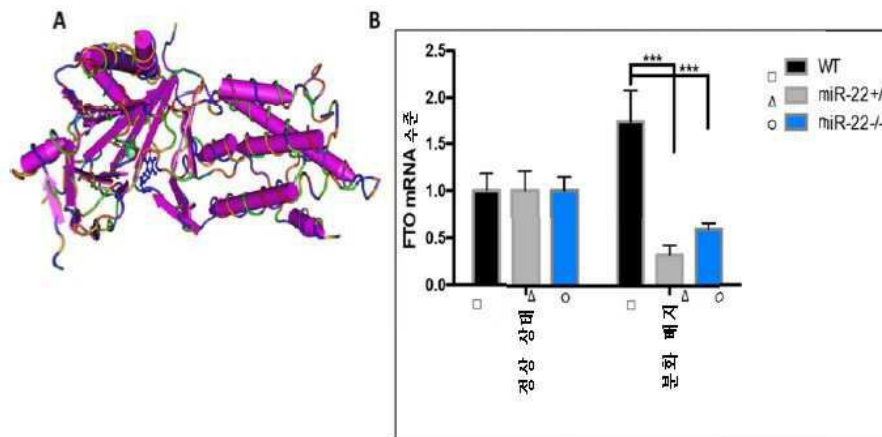
도면25



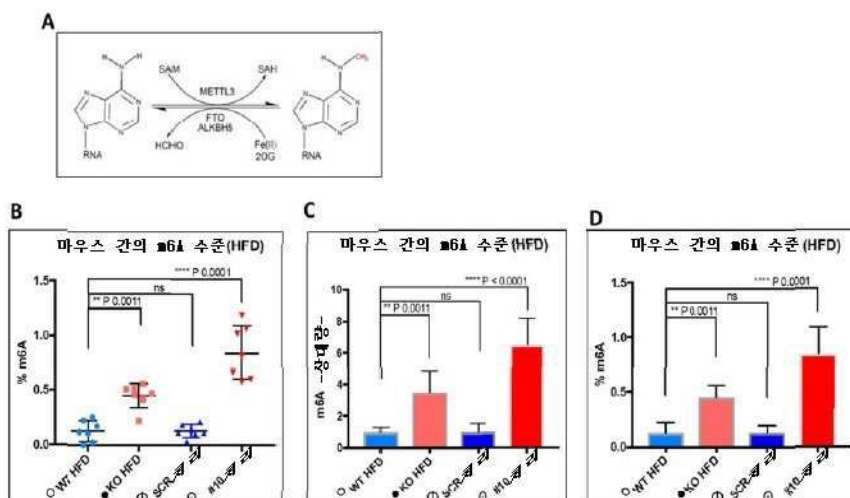
도면26



도면27

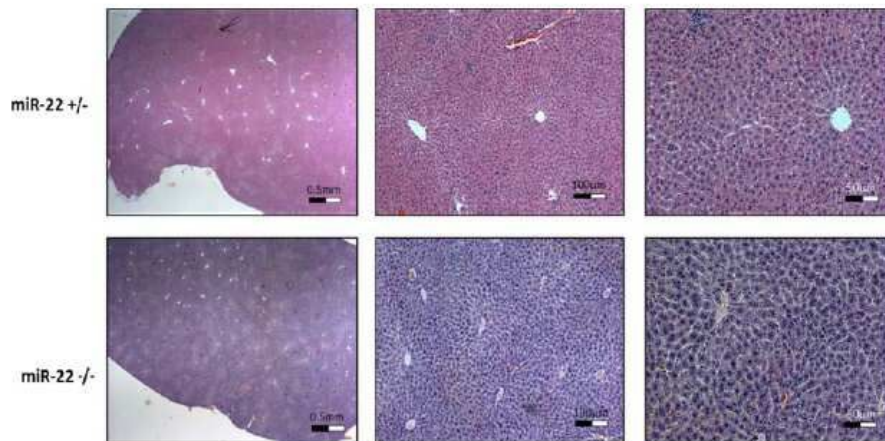


도면28

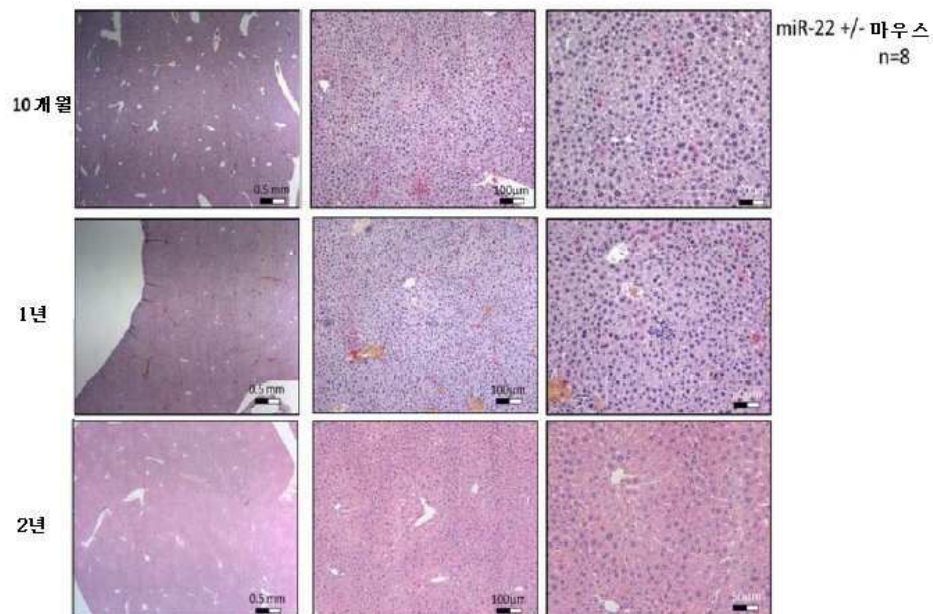


간(n=7) 유래 RNA
비색분석법

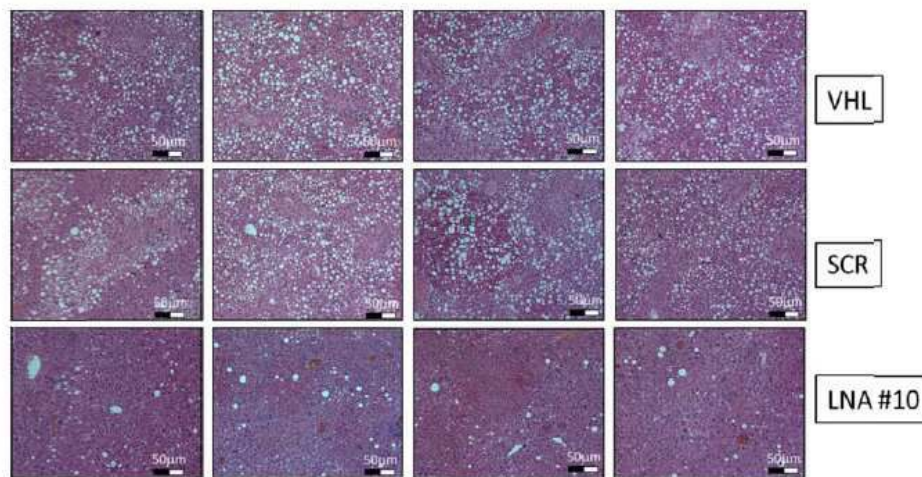
도면29



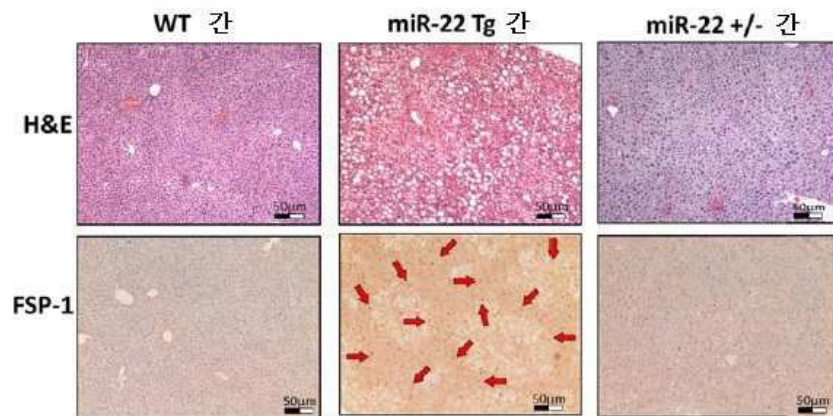
도면30



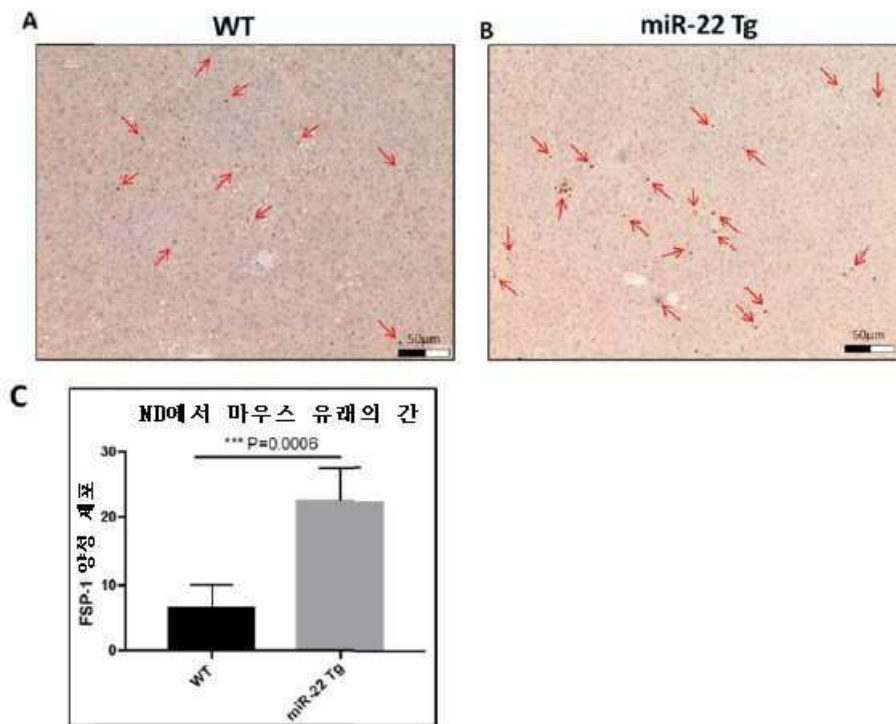
도면31



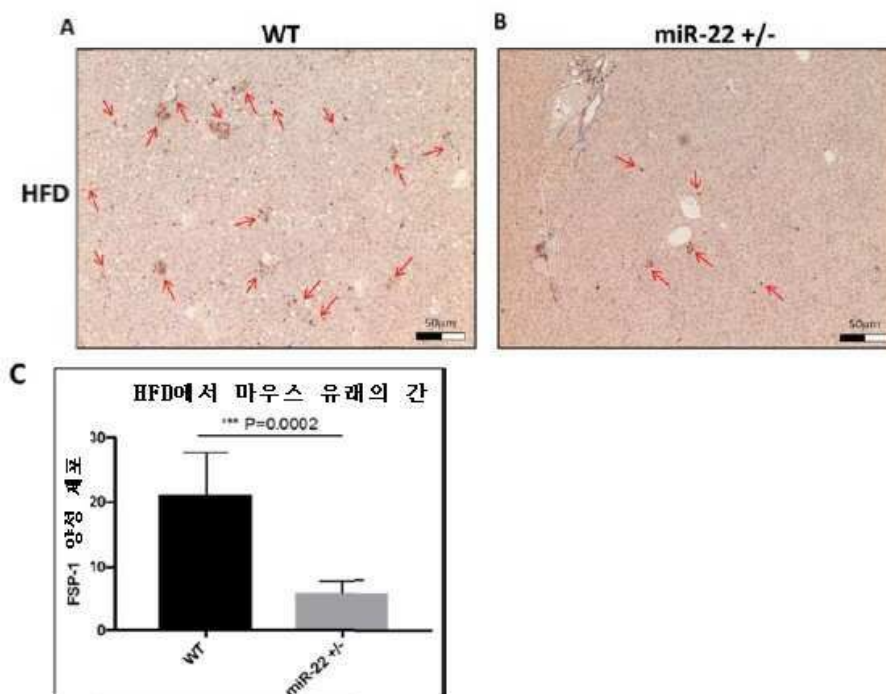
도면32



도면33



도면34



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER

<120> MICRO-RNA AND OBESITY

<130> WO/2019/178410

<140> PCT/US2019/022350

<141> 2019-03-14

<150> US 62/642,934

<151> 2018-03-14

<160> 82

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 1

aagcugccag uugaagaacu gu

22

<210> 2

<211> 10

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> N-terminus, no nucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(9)

<223> Optionally LNA

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> C-terminus, no nucleotide

<400> 2

ntggcagctn

10

<210> 3

<400> 3

000

<210> 4

<211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polymer
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(1)

<223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(3)

<223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(7)

<223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(10)

<223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (12)..(12)

<223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (14)..(15)

<223> LNA

<400> 4

cttcaactgg cagct

15

<210> 5
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polymer
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(7)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(12)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (14)..(15)

<223> LNA

<400> 5

tcgacggtca acttc

15

<210> 6

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(6)

<223> LNA

<220>

><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(13)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(16)

<223> LNA

<400> 6

tcgacggtca acttct

16

<210> 7

<211> 16

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polymer
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)

<223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(13)
 <223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(16)
 <223> LNA
 <400> 7

tcgacgggtca acttct

16

<210> 8
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polymer
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(6)
 <223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(13)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(16)

<223> LNA

<400> 8

tcgacggtca acttct

16

<210> 9

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(7)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(14)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(17)

<223> LNA

<400> 9

tcgacggtca acttctt

17

<210> 10

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polymer
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (13)..(14)
 <223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222>
 > (16)..(18)
 <223> LNA
 <400> 10
 tcgacgggtca acttcttg
 <210> 11
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polymer
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (4)..(6)
 <223> LNA
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> LNA
 <220><221> misc_feature

18

<222> (11)..(13)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(16)

<223> LNA

<400

> 11

gcgatgattg ataagc

16

<210> 12

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (4)..(6)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(13)

<223> LNA

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(16)

<223> LNA

<400> 12

gcgatgattg ataagc

16

<210> 13

<211> 4313

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 13

ctacgtcttt ccagctgtcg gacctgggaa attctcctgt gctaaatccc gtggcgctcg	60
cgggtgtcgc cgcggtgcat cctgggagtt gtagtttttt ctactcagag ggagaatagc	120
tccagacggg agcaggacgc tgagagaact acatgcagga ggcggggtcc agggcgaggg	180
atctacgcag cttgcggtgg cgaaggcggc tttagtggca gcatgaagcg caccgccact	240
gccgaggaac gagagcgca agctaagaaa ctgaggcttc ttgaagagct tgaagacact	300
tggtccctt atctgacccc caaagatgat gaattctatc agcagtggca gctgaaatat	360
cctaaactaa ttctccgaga agccagcagt gtatctgagg agctccataa agaggttcaa	420
gaagcctttc tcacactgca caagcatggc tgcttatttc gggacctggt taggatccaa	480
ggcaaagatc tgctcactcc ggtatctcgc atcctcattg gtaatccagg ctgcacctac	540
aagtacctga acaccaggct ctttacggtc ccttggccag tgaaagggtc taatatataa	600
cacaccgagg ctgaaatagc cgctgcttgi gagaccttc tcaagctcaa tgactacctg	660
cagatagaaa ccatccagc tttggaagaa ctgtctgcca aagagaaggc taatgaggat	720
gctgtgccat tigtatgtc tgcagatttc cccagggttg ggatgggttc atcctacaac	780
ggacaagatg aagtggacat taagagcaga gcagcataca acgtaacttt gctgaatttc	840
atggatcctc agaaaatgcc atacctgaaa gaggaacctt attttggcat ggggaaaatg	900
gcagtgagct ggcatcatga tgaaaatctg gtggacaggt cagcgggtgc agtgtacagt	960
tatagctgtg aaggccctga agaggaaagt gaggatgact ctcatctcga aggcagggat	1020
cctgatattt ggcatgttgg ttttaagatc tcatgggaca tagagacacc tggtttggcg	1080
atacccttc accaaggaga ctgctatttc atgcttgatg atctcaatgc caccaccaa	1140
cactgtgttt tggccggttc acaacctcgg tttagtcca cccaccgagt ggcagagtgc	1200
tcaacaggaa ccttggatta tatittacaa cgctgtcagt tggctctgca gaatgtctgt	1260
gacgatgtgg acaatgatga tgtctctttg aaatcctttg agcctgcagt tttgaaacaa	1320
ggagaagaaa ttcataatga ggtcgagttt gagtggctga ggcagttttg gtttcaaggc	1380
aatcgataca gaaagtgcac tgactgggtg tgtaaccca tggctcaact ggaagcactg	1440
tggagaaga tggagggtgt gacaaatgct gtgcttcatg aagttaaaag agaggggctc	1500
cccgtggaac aaaggaatga aatcttgact gccatccttg cctcgctcac tgcacgccag	1560
aacctgagga gagaatggca tgccagggtc cagtcacgaa ttgcccgaac attacctgt	1620
gatcagaagc cagaatgtcg gccatactgg gaaaaggatg atgcttcgat gcctctgccg	1680
tttgacctca cagacatcgt ttcagaactc agaggtcagc ttttggagc aaaaccctag	1740

aaggagcaca agtctcaggc ggaggagaaa aagagatcgg cttttctcct ccaacgttgt	1800
catgggctta agcaagagca gtggagactt ctcttgcccc ctagattgta gcacccgggt	1860
cccaatccaa aacagctagg aaatgggtgcc catgaagttt taaatgtttt aaaatgaccc	1920
tgtgttatag tctgatttgg tgttaaacag gaccttcttc ccccaaaatt gttcagatta	1980
taaaatgtga gccattcagc cccaaggtc cagggcaggc gacaggaacg agcccagcgt	2040
gtgacaaagc ctaacctact ttctcttttc ccaagctttt tcagagactc tggagtggac	2100
ccagccctct ggggaaagac agaacttaga gacatcccag ttactcacca cacccatagt	2160
gctgtccaat atggtagcca ctagctagct gtggctactt caatttaaat tcagttttaa	2220
ttttaattaa aaatgcagct cttcagtcgc cctggccaca tttcaagtc ttaacagcct	2280
catgtggcta gtgactgctg tattggacgg tacagatatg gaacattttc atcatcgaag	2340
aaagtctat tggacaacac ttctataaaa agtttgagag caggaattct catttccatt	2400
cgtctgtagc ttctatcccc aaaggcaaag aaactaaaag agaaatgact cattgaagat	2460
tggcctcttt cttttctcta agacaaacct aagtaaaagc ctgagctttg agtcctatgc	2520
tcagcacacg ggaaggagat gttaataatt aaaataaagt tgatatectg tctttaggga	2580
gttcccttga tctcttgaag gagacacagc cccatttaca ttatttcgtg gatttcacca	2640
gcatagtata gttttttct gtaagtcctt cattcttatg taataacagg tggaaactgag	2700
gtttgaagaa ctcagtggc ccatctgat gacattggag actcaaagag acaagagaga	2760
glagggttta aaacctgagc tttaagactc ccactagctt cgtgtccttt ggcatgttaa	2820
cgtgcctcag tttcctcatc tgtataatgg ggatatatga aaggcaccag tcctaaggtg	2880
aacattaagt gagatgattc tagtiacaga cttagaacaa tttccagcac atagttaa	2940
atccagggaaa ttctggfact gttatgtgtg ggtgagctga cctggatgta gatgtttcc	3000
tctctcttgc tgacccctcc gccagttttg tcttgtgatg ccattaacac atctctccct	3060
ttctgacctg gctcctgccc attgggtgtc caagaaatcg tgagaatagt tagccccccg	3120
tctccccage ctgttgcttt ctctgttagt tgttcacagt agttgagaag ttgaagagct	3180
tttgctatt gaaggtgcac tgagaataaa ctctttcctg ccaccagaat tgcagtgggt	3240
cacggcctgc atcattccc atgaatgcag ttaatagcca cagaaatgtc acattaagca	3300
aagcagccag ggtctcatcg tgttgagact cgagtctctc agaccttgga ttcattccct	3360
ggtgtctttg agcctcagtt tcctcattgg taaaagagaa gtgaagcagt gtctcacagg	3420
gtcattacag agattaaatg aaataaatga aataacatag accaggaggg cgtgggtgtt	3480
aaaagtcaca gatggggcac cctcgggcca tcagcccag tgttttcttt agccctatg	3540
atgttcattt ttgttatat cccattaggt gcccatattt aaaaattggg agatttcaca	3600

taaaattaaa aggtctgcat tttctttttt cttttctttt tttttttttt tgagacacag 3660
tctcactctg tcaccaggct agagtgcagt ggcacgatct cagctcactg caacctctgc 3720

ctcccagggt caagtaattc tctgcctca gcctcccaag tagctgggac tacaggcacg 3780
tgccaccacg cccagctaatt ttttgtattt ttagcagaga tggggtttca ccacattggc 3840
caggatggtc tcgatctcaa cctcgtgac caccacctc ggtctccaa agcgtggga 3900
ttacaggcgt gagccaccgc gccaaagcaa ggtctgcatt tttctttaga actcagaaca 3960
cccaatagtc ctaggcccc atcctcgcat ggcagcaagc taaataagca tcttcccact 4020
gcgagtggg gcatgacca gcctatggtt tgccatactc cctcttttcc tccgtttttt 4080
cattaattgt gaacctgacc tgcacaccc tttcatgtca gtgctctcca aacctgcttg 4140

cttgcacccc tctagtcgaa atattttgtg cttaccccaa tatatgtgtg tgactattga 4200
actctattcg tagactgctt gtactaatgt catttgcac ataaaatatt catatccaat 4260
aaacatatta aaaggatgag ataagaaacc gaaaaaaaa aaaaaaaaa aaa 4313

<210> 14
<211> 505
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polymer
<400> 14

Met Lys Arg Thr Pro Thr Ala Glu Glu Arg Glu Arg Glu Ala Lys Lys
1 5 10 15
Leu Arg Leu Leu Glu Glu Leu Glu Asp Thr Trp Leu Pro Tyr Leu Thr

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

85 90 95
Ile Leu Ile Gly Asn Pro Gly Cys Thr Tyr Lys Tyr Leu Asn Thr Arg

100	105	110	
Leu Phe Thr Val Pro Trp Pro Val Lys Gly Ser Asn Ile Lys His Thr			
115	120	125	
Glu Ala Glu Ile Ala Ala Ala Cys Glu Thr Phe Leu Lys Leu Asn Asp			
130	135	140	
Tyr Leu Gln Ile Glu Thr Ile Gln Ala Leu Glu Glu Leu Ala Ala Lys			
145	150	155	160
Glu Lys Ala Asn Glu Asp Ala Val Pro Leu Cys Met Ser Ala Asp Phe			
165	170	175	
Pro Arg Val Gly Met Gly Ser Ser Tyr Asn Gly Gln Asp Glu Val Asp			
180	185	190	
Ile Lys Ser Arg Ala Ala Tyr Asn Val Thr Leu Leu Asn Phe Met Asp			
195	200	205	
Pro Gln Lys Met Pro Tyr Leu Lys Glu Glu Pro Tyr Phe Gly Met Gly			
210	215	220	
Lys Met Ala Val Ser Trp His His Asp Glu Asn Leu Val Asp Arg Ser			
225	230	235	240
Ala Val Ala Val Tyr Ser Tyr Ser Cys Glu Gly Pro Glu Glu Glu Ser			
245	250	255	
Glu Asp Asp Ser His Leu Glu Gly Arg Asp Pro Asp Ile Trp His Val			
260	265	270	
Gly Phe Lys Ile Ser Trp Asp Ile Glu Thr Pro Gly Leu Ala Ile Pro			
275	280	285	
Leu His Gln Gly Asp Cys Tyr Phe Met Leu Asp Asp Leu Asn Ala Thr			
290	295	300	
His Gln His Cys Val Leu Ala Gly Ser Gln Pro Arg Phe Ser Ser Thr			
305	310	315	320
His Arg Val Ala Glu Cys Ser Thr Gly Thr Leu Asp Tyr Ile Leu Gln			
325	330	335	
Arg Cys Gln Leu Ala Leu Gln Asn Val Cys Asp Asp Val Asp Asn Asp			
340	345	350	

Asp Val Ser Leu Lys Ser Phe Glu Pro Ala Val Leu Lys Gln Gly Glu
 355 360 365
 Glu Ile His Asn Glu Val Glu Phe Glu Trp Leu Arg Gln Phe Trp Phe
 370 375 380
 Gln Gly Asn Arg Tyr Arg Lys Cys Thr Asp Trp Trp Cys Gln Pro Met
 385 390 395 400
 Ala Gln Leu Glu Ala Leu Trp Lys Lys Met Glu Gly Val Thr Asn Ala

405 410 415
 Val Leu His Glu Val Lys Arg Glu Gly Leu Pro Val Glu Gln Arg Asn
 420 425 430
 Glu Ile Leu Thr Ala Ile Leu Ala Ser Leu Thr Ala Arg Gln Asn Leu
 435 440 445
 Arg Arg Glu Trp His Ala Arg Cys Gln Ser Arg Ile Ala Arg Thr Leu
 450 455 460
 Pro Ala Asp Gln Lys Pro Glu Cys Arg Pro Tyr Trp Glu Lys Asp Asp

465 470 475 480
 Ala Ser Met Pro Leu Pro Phe Asp Leu Thr Asp Ile Val Ser Glu Leu
 485 490 495
 Arg Gly Gln Leu Leu Glu Ala Lys Pro
 500 505

<210> 15

<211> 2631

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 15

tataaaagct gggccggcgc gggccgggcc attcgcgacc cggaggtgcg cgggcgcggg 60

cgagcagggt ctccgggtgg gcgccggcga cgcgccgcgc aggetggagg ccgccgaggc 120

tcgcatgcc gggagaactc taactcccc atggagtcgg ccgacttcta cgaggcggag 180

ccgcggcccc cgatgagcag ccacctgcag agccccccgc acgcgccag cagcgcgcc 240

ttcggctttc cccggggcgc gggcccgcg cagcctcccg cccacactgc cgcgccggag 300

ccgctgggcg gcatctgcga gcacgagacg tccatcgaca tcagcgcta catcgaccg 360

gccgccttca acgacgagtt cctggccgac ctgttccagc acagccggca gcaggagaag 420

gccaaggcgg ccgtgggccc cagggcgggc ggcgccggcg gcgactttga ctaccggggc 480

gcgcccgcgg gccccggcgg cgccgtcatg cccgggggag cgcacgggcc cccgcccggc 540

tacggctgcg cggccgcccg ctacctggac ggagggctgg agcccctgta cgagcgcgtc 600

ggggcgccgg cgctgcccgc gctgtgatc aagcaggagc cccgcgagga ggatgaagcc 660

aagcagctgg cgctggccgg cctcttccct taccagccgc cgccgcccgc gccgccctcg 720

caccgcacc cgcacccgcc gcccgcgcac ctggccgccc cgcacctgca gttccagatc 780

gcgactgcg gccagaccac catgcacctg cagcccggtc accccacgcc gccgcccacg 840

cccgctgccc gcccgcaccc cgcgcccgcg ctcggtgccg ccggcctgcc gggccctggc 900

agcgcgtca aggggctggg cgccgcgcac cccgacctcc gcgcgagtgg cggcagcggc 960

gcgggcaagg ccaagaagtc ggtggacaag aacagcaacg agtaccgggt gcggcgcgag 1020

cgcaacaaca tcgcggtgcg caagagccgc gacaaggcca agcagcgcaa cgtggagacg 1080

cagcagaagg tgctggagct gaccagtac aatgaccgcc tgcgcaagcg ggtggaacag 1140

ctgagccgcg aactggacac gctgcggggc atcttccgcc agctgccaga gagtccttg 1200

gtcaaggcca tgggcaactg cgcgtgagcg gcgcggctgt gggaccgccc tgggccagcc 1260

tccggcgggg acccaggagc tggtttgggg tcgccgcatc tcgaggttg cccgagccgt 1320

gcgagccagg actaggagat tccgtgcct cctgaaagcc tggcctgctc cgcgtgtccc 1380

ctcccttct ctgcgccgga cttggtgctg ctaagatgag ggggccagcc ggtggcttct 1440

ccctgcgagg aggggagaat tcttggggct gagctgggag cccggcaact ctagtattta 1500

ggataacctt gtgccttggc aatgcaaaact caccgctcca atgcctactg agtaggggga 1560

gcaaactcgt ccttgtcatt ttatttggag gtttctgcc tccttcccga ggctacagca 1620

gaccccatg agagaaggag gggagcagcc ccgtggcagg aggagggtc agggagctga 1680

gatcccgaca agcccgcag cccagccgc tcctccacgc ctgtccttag aaagggtgg 1740

aaacataggg acttggggct tggaacctaa ggttgttccc ctagtctac atgaaggtgg 1800

agggtctcta gtccacgcc tctccacct cctccgcac acacccacc ccagcctgct 1860

ataggctggg ctccccctg gggcggaact cactgcgatg ggggtcacca ggtgaccagt 1920

gggagcccc accccgagtc acaccagaaa gctaggtcgt gggtcagctc tgaggatgta 1980

taccctggt gggagaggga gacctagaga tctggctgtg gggcgggcat ggggggtgaa 2040

gggccactgg gaccctcagc cttgtttgta ctgtatgcct tcagcattgc ctaggaaacac 2100

gaagcacgat cagtccatcc cagagggacc ggagttatga caagctttcc aaatatittg 2160

ctttatcagc cgatatcaac acttgatctt ggctctgtg cccagcagt gccttgca 2220

atgtgaatgt gcgcgtctct gctaaaccac catTTtattt ggTTTTgtt ttgttttgt 2280

tttgctcgga tacttgccaa aatgagactc tccgtcggca gctgggggaa gggctgaga 2340

ctccctttcc ttttggtttt gggattactt ttgatcctgg gggaccaatg aggtgagggg 2400

ggttctctct tgcctcagc tttcccccagc cctccggcc tgggctgcc acaagccttg 2460

tccccagag gccctggctc ctggtcggga agggaggtgg cctcccgcca acgcatcact 2520

ggggctggga gcagggaagg acggccttgg tctctctttt tggggagaac gtagagtctc 2580

actctagatg ttttatgtat tatactata atataaacat atcaaagtca a 2631

<210> 16

<211> 358

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 16

Met Glu Ser Ala Asp Phe Tyr Glu Ala Glu Pro Arg Pro Pro Met Ser

1 5 10 15

Ser His Leu Gln Ser Pro Pro His Ala Pro Ser Ser Ala Ala Phe Gly

20 25 30

Phe Pro Arg Gly Ala Gly Pro Ala Gln Pro Pro Ala Pro Pro Ala Ala

35 40 45

Pro Glu Pro Leu Gly Gly Ile Cys Glu His Glu Thr Ser Ile Asp Ile

50 55 60

Ser Ala Tyr Ile Asp Pro Ala Ala Phe Asn Asp Glu Phe Leu Ala Asp

65 70 75 80

Leu Phe Gln His Ser Arg Gln Gln Glu Lys Ala Lys Ala Ala Val Gly

85 90 95

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Phe Asp Tyr Pro Gly Ala Pro

100 105 110

Ala Gly Pro Gly Gly Ala Val Met Pro Gly Gly Ala His Gly Pro Pro

115 120 125

Pro Gly Tyr Gly Cys Ala Ala Ala Gly Tyr Leu Asp Gly Arg Leu Glu

130 135 140
 Pro Leu Tyr Glu Arg Val Gly Ala Pro Ala Leu Arg Pro Leu Val Ile
 145 150 155 160
 Lys Gln Glu Pro Arg Glu Glu Asp Glu Ala Lys Gln Leu Ala Leu Ala
 165 170 175
 Gly Leu Phe Pro Tyr Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Ser His Pro

 180 185 190
 His Pro His Pro Pro Pro Ala His Leu Ala Ala Pro His Leu Gln Phe
 195 200 205
 Gln Ile Ala His Cys Gly Gln Thr Thr Met His Leu Gln Pro Gly His
 210 215 220
 Pro Thr Pro Pro Pro Thr Pro Val Pro Ser Pro His Pro Ala Pro Ala
 225 230 235 240
 Leu Gly Ala Ala Gly Leu Pro Gly Pro Gly Ser Ala Leu Lys Gly Leu

 245 250 255
 Gly Ala Ala His Pro Asp Leu Arg Ala Ser Gly Gly Ser Gly Ala Gly
 260 265 270
 Lys Ala Lys Lys Ser Val Asp Lys Asn Ser Asn Glu Tyr Arg Val Arg
 275 280 285
 Arg Glu Arg Asn Asn Ile Ala Val Arg Lys Ser Arg Asp Lys Ala Lys
 290 295 300
 Gln Arg Asn Val Glu Thr Gln Gln Lys Val Leu Glu Leu Thr Ser Asp

 305 310 315 320
 Asn Asp Arg Leu Arg Lys Arg Val Glu Gln Leu Ser Arg Glu Leu Asp
 325 330 335
 Thr Leu Arg Gly Ile Phe Arg Gln Leu Pro Glu Ser Ser Leu Val Lys
 340 345 350
 Ala Met Gly Asn Cys Ala
 355

<210> 17

<211> 2631

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 17

tataaaagct gggccggcgc gggccgggcc attcgcgacc cggaggtgcg cgggcgcggg	60
cgagcagggt ctccgggtgg gcggcggcga cgcgccgcgc aggtctggagg ccgccgaggc	120
tcgcatgcc gggagaactc taactcccc atggagtcgg ccgacttcta cgaggcggag	180
ccgcggcccc cgatgagcag ccacctgcag agccccccgc acgcgccag cagcgcgcc	240
ttcggttttc cccggggcgc gggccccgcg cagcctcccg cccacctgc cgcgccggag	300
ccgtctggcg gcattctgca gcacgagacg tccatcgaca tcagcgcta catcgaccg	360
gccgccttca acgacgagtt cctggccgac ctgttccagc acagccggca gcaggagaag	420
gccaaggcgg ccgtggggcc cagggcggcg ggcgggcgcg gcgactttga ctaccgggc	480
gcgcccgcg gccccggcgc cgccgtcatg cccgggggag cgcacgggcc cccgccggc	540
tacggctgcg cgccgccgg ctacctggac ggaggtctgg agcccctgta cgagcgctc	600
ggggcgccgg cgctggccc gctgtgtgac aagcaggagc cccgcgagga ggatgaagcc	660
aagcagctgg cgctggccgg cctcttcct taccagcgc cgcgccgcc gccgccctcg	720
caccgcacc cgcaccgcc gcccgcgac ctggccgcc cgcacctgca gttccagatc	780
gcgactgcg gccagaccac catgcacctg cagcccggtc accccagcc gccgccacg	840
cccgtgcca gccgcaccc cgcgcccgcg ctcggtgcc cggcctgcc ggccctggc	900
agcgcgctca aggggttgg cgccgcgac cccgacctcc gcgcgagtgg cggcagcggc	960
gcgggcaagg ccaagaagtc ggtggacaag aacagcaac agtaccgggt gcggcgcgag	1020
cgcaacaaca tcgggtgcg caagagccgc gacaaggcca agcagcgcaa cgtggagacg	1080
cagcagaagg tgctggagct gaccagtac aatgaccgcc tgcgcaagcg ggtggaacag	1140
ctgagccgcg aactggacac gctgcggggc atcttcgcc agctgccaga gagtccttg	1200
gtcaaggcca tgggcaactg cgcgtgagc gcgcggctgt gggaccgcc tgggccagcc	1260
tccggcgggg acccaggag tggtttgggg tcgccggtc tcgaggttg cccgagccgt	1320
gcgagccagg actaggagat tccgtgcct cctgaaagcc tggcctgctc cgcgtgtccc	1380
ctcccttct ctgcgccga cttggtgcgt ctaagatgag ggggccagc ggtggttct	1440
ccctgcgagg aggggagaat tcttggggct gagctgggag cccggcaact ctagtattta	1500
ggataacctt gtgccttga aatgcaaact caccgtcca atgcctactg agtaggggga	1560
gcaaactgtg ctttgtcatt ttatttggag gtttctgcc tccttcccga ggctacagca	1620
gaccccatg agagaaggag gggagcagg ccgtggcagg aggagggtc agggagctga	1680

gatcccgaca agccccccag ccccgccgc tcctccacgc ctgtccttag aaaggggtgg 1740

aaacataggg acttggggct tggaacctaa ggttgttccc ctagtctac atgaaggtgg 1800

agggtctcta gtccacgcc tctccacct cctccgcac acacccacc ccagcctgt 1860

ataggctggg ctcccccttg gggcggaact cactgcgatg ggggtcacca ggtgaccagt 1920

gggagcccc accccgagtc acaccagaaa gctaggtcgt gggtcagctc tgaggatgta 1980

taccctggt gggagaggga gacctagaga tctggctgtg gggcgggcat ggggggtgaa 2040

gggccactgg gaccctcagc cttgtttgta ctgtatgcct tcagcattgc ctaggaaacac 2100

gaagcacgat cagtcaccc cagagggacc ggagttatga caagctttcc aaatatattg 2160

ctttatcagc cgatatcaac acttgtatct ggcctctgtg ccccgagcgt gccttgtgca 2220

atgtgaatgt gcgcgtctct gctaaaccac catTTTTATT ggtTTTTgtt ttgttttgg 2280

ttgtctcgga tacttgccaa aatgagactc tccgtcggca gctgggggaa gggctctgaga 2340

ctccctttcc ttttggtttt gggattactt ttgatcctgg gggaccaatg aggtgagggg 2400

ggttctcctt tgccctcagc tttccccagc cctccggcc tgggctgccc acaagccttg 2460

tccccagag gccctggctc ctggtcggga agggaggtgg cctcccgcca acgcatcact 2520

ggggctggga gcagggaagg acggcttgg 1 tctcttcttt tggggagaa gtagagtctc 2580

actctagatg ttttatgtat tatactata atataaacat atcaaagtca a 2631

<210> 18

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 18

Met Pro Gly Gly Ala His Gly Pro Pro Pro Gly Tyr Gly Cys Ala Ala

1 5 10 15

Ala Gly Tyr Leu Asp Gly Arg Leu Glu Pro Leu Tyr Glu Arg Val Gly

20 25 30

Ala Pro Ala Leu Arg Pro Leu Val Ile Lys Gln Glu Pro Arg Glu Glu

35 40 45

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

50 55 60

Pro Pro Pro Pro Pro Pro Ser His Pro His Pro His Pro Pro Pro Ala

65 70 75 80
His Leu Ala Ala Pro His Leu Gln Phe Gln Ile Ala His Cys Gly Gln
85 90 95
Thr Thr Met His Leu Gln Pro Gly His Pro Thr Pro Pro Pro Thr Pro

100					105					110					
Val	Pro	Ser	Pro	His	Pro	Ala	Pro	Ala	Leu	Gly	Ala	Ala	Gly	Leu	Pro
115					120					125					
Gly	Pro	Gly	Ser	Ala	Leu	Lys	Gly	Leu	Gly	Ala	Ala	His	Pro	Asp	Leu
130					135					140					
Arg	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Ala	Gly	Lys	Ala	Lys	Lys	Ser	Val	Asp
145					150					155					160
Lys	Asn	Ser	Asn	Glu	Tyr	Arg	Val	Arg	Arg	Glu	Arg	Asn	Asn	Ile	Ala

				165				170				175			
Val	Arg	Lys	Ser	Arg	Asp	Lys	Ala	Lys	Gln	Arg	Asn	Val	Glu	Thr	Gln
				180				185				190			
Gln	Lys	Val	Leu	Glu	Leu	Thr	Ser	Asp	Asn	Asp	Arg	Leu	Arg	Lys	Arg
				195				200				205			
Val	Glu	Gln	Leu	Ser	Arg	Glu	Leu	Asp	Thr	Leu	Arg	Gly	Ile	Phe	Arg
				210				215				220			
Gln	Leu	Pro	Glu	Ser	Ser	Leu	Val	Lys	Ala	Met	Gly	Asn	Cys	Ala	

225 230 235

<210> 19

<211> 2631

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 19

tataaaagct	gggccggcgc	gggccgggccc	attcgcgacc	cggaggtgcg	cgggcgcgggg	60
cgagcagggt	ctccgggtgg	gcggcggcgga	cgccccgcgc	aggctggagg	cgcccgaggc	120
tcgcatgcc	gggagaactc	taactcccc	atggagtctg	ccgacttcta	cgaggcggag	180
ccgcggcccc	cgatgagcag	ccacctgcag	agccccccgc	acgcgcccag	cagcgccgcc	240

ttcggctttc cccggggcgc gggcccccgc cagcctcccc cccacactgc cgccccggag	300
ccgctgggcg gcatctgca gcacgagacg tccatcgaca tcagcgccta catcgacccg	360
gccgccttca acgacgagtt cctggccgac ctgttccagc acagccggca gcaggagaag	420
gccaaaggcgg ccgtggggccc cacgggcggc ggccggcggcg gcgactttga ctaccggggc	480
gcgcccgcgg gccccggcgg cgccgtcatg cccggggggag cgcacgggcc cccgcccggc	540
tacggctgcg cgccgcggcg ctacctggac ggccaggtgg agccctgta cgagcgcgtc	600
ggggcgccgg cgctgcggcc gctggtgatc aagcaggagc cccgcgagga ggatgaagcc	660
aagcagctgg cgctggccgg cctcttcctt taccagccgc cgccgcggcc gccgccctcg	720
cacccgcacc cgcacccgcc gcccgcgcac ctggccggcc cgcacctgca gttccagatc	780
gcgcactgcg gccagaccac catgcacctg cagcccggtc accccacgcc gccgcccacg	840
cccgtgcccc gccgcacccc cgcccccgcg ctcggtgccc ccggcctgcc gggccctggc	900
agcgcgtca aggggctggg cgccgcgcac cccgacctcc gcgcgagtgg cggcagcggc	960
gcgggcaagg ccaagaagtc ggtggacaag aacagcaacg agtaccgggt gcggcgcgag	1020
cgcaacaaca tcgggtgcg caagagccgc gacaaggcca agcagcgcaa cgtggagacg	1080
cagcagaagg tgctggagct gaccagtac aatgaccgcc tgcgcaagcg ggtggaacag	1140
ctgagccgcg aactggacac gctgcggggc atcttccgcc agctgccaga gagtccttg	1200
gtcaaggcca tgggcaactg cgctgaggc gcgcggctgt gggaccgccc tgggccagcc	1260
tccggcgggg acccaggag tggtttgggg tcgccgatac tcgaggttg cccgagccgt	1320
gcgagccagg actaggagat tccgtgcct cctgaaagcc tggcctgctc gcggtgtccc	1380
ctcccttctt ctgcgccga cttggtgcgt ctaagatgag ggggccaggc ggtggcttct	1440
ccctgcgagg aggggagaat tcttggggct gagctgggag cccggcaact ctagtattta	1500
ggataacctt gtgccttga aatgcaaaact caccgtcca atgcctactg agtaggggga	1560
gcaaatcgtg ccttgtcatt ttatttggag gtttctgcc tccttcccga ggctacagca	1620
gaccccatg agagaaggag gggagcaggc ccgtggcagg aggagggtc agggagctga	1680
gatcccga agcccgccag cccagccgc tcctccacgc ctgtccttag aaagggtgg	1740
aaacataggg acttggggct tggaacctaa ggttgttccc ctagtctac atgaaggtgg	1800
agggtctcta gttccacgcc tctccacct cctccgcac acacccacc ccagcctgct	1860
ataggctggg ctccccctg gggcggaact cactgcgatg ggggtcacca ggtgaccagt	1920
gggagcccc accccgagtc acaccagaaa gctaggtcgt gggtcagctc tgaggatgta	1980

tacccttggg gggagaggga gacctagaga tctggctgtg gggcgggcat ggggggtgaa 2040
 gggccactgg gaccctcagc cttgtttgta ctgtatgcct tcagcattgc ctaggaaacac 2100
 gaagcacgat cagtcacatcc cagagggacc ggagttatga caagctttcc aaatattttg 2160
 ctttatcagc cgatatcaac acttgatatct ggcctctgtg cccagcagc gcctttgtgca 2220
 atgtgaatgt gcgcgtctct gctaaaccac catTTTTATT ggTTTTTgtt ttgttttgg 2280
 ttgtctcgga tacttgccaa aatgagactc tccgtcggca gctgggggaa gggctctgaga 2340
 ctccctttcc ttttggtttt gggattactt ttgatcctgg gggaccaatg aggtgagggg 2400

ggtttctcctt tgcctcagc ttccccagc cctccggcc tgggctgccc acaaggcttg 2460
 tccccagag gccctggctc ctggctggga agggaggtgg cctcccgcca acgcatact 2520
 ggggctggga gcagggaagg acggcttggg tctcttcttt tggggagaac gtagagtctc 2580
 actctagatg ttttatgtat tatactata atataacat atcaaagtca a 2631

<210> 20

<211> 393

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 20

Met Arg Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ser Pro Gly Gly Arg Arg Arg Arg

1 5 10 15

Pro Ala Gln Ala Gly Gly Arg Arg Gly Ser Pro Cys Arg Glu Asn Ser

20 25 30

Asn Ser Pro Met Glu Ser Ala Asp Phe Tyr Glu Ala Glu Pro Arg Pro

35 40 45

Pro Met Ser Ser His Leu Gln Ser Pro Pro His Ala Pro Ser Ser Ala

50 55 60

Ala Phe Gly Phe Pro Arg Gly Ala Gly Pro Ala Gln Pro Pro Ala Pro

65 70 75 80

Pro Ala Ala Pro Glu Pro Leu Gly Gly Ile Cys Glu His Glu Thr Ser

85 90 95

Ile Asp Ile Ser Ala Tyr Ile Asp Pro Ala Ala Phe Asn Asp Glu Phe

100 105 110

Leu Ala Asp Leu Phe Gln His Ser Arg Gln Gln Glu Lys Ala Lys Ala

115 120 125
 Ala Val Gly Pro Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Phe Asp Tyr Pro
 130 135 140

 Gly Ala Pro Ala Gly Pro Gly Gly Ala Val Met Pro Gly Gly Ala His
 145 150 155 160
 Gly Pro Pro Pro Gly Tyr Gly Cys Ala Ala Ala Gly Tyr Leu Asp Gly
 165 170 175
 Arg Leu Glu Pro Leu Tyr Glu Arg Val Gly Ala Pro Ala Leu Arg Pro
 180 185 190
 Leu Val Ile Lys Gln Glu Pro Arg Glu Glu Asp Glu Ala Lys Gln Leu
 195 200 205

 Ala Leu Ala Gly Leu Phe Pro Tyr Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro
 210 215 220
 Ser His Pro His Pro His Pro Pro Pro Ala His Leu Ala Ala Pro His
 225 230 235 240
 Leu Gln Phe Gln Ile Ala His Cys Gly Gln Thr Thr Met His Leu Gln
 245 250 255
 Pro Gly His Pro Thr Pro Pro Pro Thr Pro Val Pro Ser Pro His Pro
 260 265 270

 Ala Pro Ala Leu Gly Ala Ala Gly Leu Pro Gly Pro Gly Ser Ala Leu
 275 280 285
 Lys Gly Leu Gly Ala Ala His Pro Asp Leu Arg Ala Ser Gly Gly Ser
 290 295 300
 Gly Ala Gly Lys Ala Lys Lys Ser Val Asp Lys Asn Ser Asn Glu Tyr
 305 310 315 320
 Arg Val Arg Arg Glu Arg Asn Asn Ile Ala Val Arg Lys Ser Arg Asp
 325 330 335

 Lys Ala Lys Gln Arg Asn Val Glu Thr Gln Gln Lys Val Leu Glu Leu
 340 345 350
 Thr Ser Asp Asn Asp Arg Leu Arg Lys Arg Val Glu Gln Leu Ser Arg
 355 360 365

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

370

375

380

Leu Val Lys Ala Met Gly Asn Cys Ala

385

390

<210> 21

<211> 2631

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 21

tataaaagct gggccggcgc gggccgggcc attcgcgacc cggaggtgcg cgggcgcggg	60
cgagcagggt ctccgggtgg gcggcggcga cgcgccgcgc aggcctggagg ccgccgaggc	120
tcgcatgcc gggagaactc taactcccc atggagtcgg ccgacttcta cgaggcggag	180
ccgcggcccc cgatgagcag ccacctgcag agccccccgc acgcgcccag cagcgcgcc	240
ttcggtttc cccggggcgc gggccccgcg cagcctcccg cccacactgc cggcccgag	300
ccgctgggcg gcatctgcga gcacgagacg tccatcgaca tcagcgcta catcgaccg	360
gccgccttca acgacgagtt cctggccgac ctgttcagc acagccggca gcaggagaag	420
gccaaggcgg ccgtgggccc caggggcggc ggccggcggcg gcgactttga ctaccgggc	480
gcgcccgcgg gccccggcgg cgccgtcatg cccgggggag cgcacgggcc cccgcccggc	540
tacggctgcg cggccgcggc ctacctggac ggagggtgg agcccctgta cgagcgcgtc	600
ggggcgccgg cgctgcggcc gctggtgatc aagcaggagc cccgcgagga ggatgaagcc	660
aagcagctgg cgctggccgg cctcttcct taccagccgc cgcgcgccg gccgcctcg	720
caccgcacc cgcaccgcc gcccgcgcac ctggccgccc cgcacctgca gtccagatc	780
gcgcactgcg gccagaccac catgcacctg cagcccggtc accccacgcc gccgccacg	840
cccgtgcccc gccgcaccc cgcgcccgcg ctcggtgccg ccggcctgcc gggccctggc	900
agcgcgtca aggggctggg cgccgcgcac cccgacctcc gcgcgagtgg cggcagcggc	960
gcgggcaagg ccaagaagtc ggtggacaag aacagcaacg agtaccgggt gcggcgcgag	1020
cgcaacaaca tcgcgtgctg caagagccgc gacaaggcca agcagcgcaa cgtggagacg	1080
cagcagaagg tgctggagct gaccagtac aatgaccgcc tgcgcaagcg ggtggaacag	1140
ctgagccgcg aactggacac gctgcggggc atcttcgcc agctgccaga gagtccttg	1200
gtcaaggcca tgggcaactg cgcgtgaggc gcgcggctgt gggaccgccc tgggccagcc	1260

tccggcgggg acccaggag tggtttggg tcgccggatc tcgaggcttg cccgagccgt 1320
gcgagccagg actaggagat tccggtgcct cctgaaagcc tggcctgtc cgcgtgtccc 1380
ctcccttct ctgcgccga cttggtgcgt ctaagatgag ggggccagc ggtggcttct 1440
ccctgcgagg aggggagaat tcttggggct gagctgggag cccggcaact ctagtattta 1500
ggataacctt gtgccttga aatgcaaact caccgtcca atgcctactg agtaggggga 1560
gcaaactgtg ctttgtcatt ttatttggag gtttctgcc tcttcccga ggctacagca 1620

gaccccatg agagaaggag gggagcaggc ccgtggcagg aggagggtc agggagctga 1680
gatcccaca agcccgccag cccagccgc tctccacgc ctgtccttag aaagggttg 1740
aaacataggg acttggggct tggaacctaa ggttgttccc ctagtctac atgaagggtg 1800
agggtctcta gtccacgcc tctccacct cctccgcac acacccacc ccagcctgt 1860
atagctggg cttccccttg gggcggaact cactgcgatg ggggtcacca ggtgaccagt 1920
gggagcccc accccagtc acaccagaaa gctaggctgt gggtcagctc tgaggatgta 1980
taccctggt gggagaggga gacctagaga tctggctgtg gggcggcat ggggggtgaa 2040

gggccactgg gaccctcagc cttgtttgta ctgtatgcct tcagcattgc ctaggaaac 2100
gaagcacgat cagtcaccc cagagggacc ggagttatga caagctttcc aaatatattg 2160
ctttatcagc cgatatcaac acttgtatct ggctctgtg cccagcagt gccttgtgca 2220
atgtgaatgt gcgctctct gctaaaccac catTTTTTTT ggtttttgtt ttgttttgg 2280
ttgtctcgga tacttgccaa aatgagactc tccgtcggca gctgggggaa ggtctgaga 2340
ctcccttcc ttttggtttt gggattactt ttgatcctgg gggaccaatg aggtgagggg 2400
ggttctctt tgcctcagc ttccccagc cctccggcc tgggtgtccc acaaggcttg 2460

tccccagag gccctggctc ctggtcggga agggaggtgg cctcccgcca acgcactact 2520
ggggtcggga gcagggaagg acggttggg tctctctttt tggggagAAC gtagagtctc 2580
actctagatg ttttatgtat tatactata atataaacat atcaaagtca a 2631

<210> 22

<211> 344

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 22

Met Ser Ser His Leu Gln Ser Pro Pro His Ala Pro Ser Ser Ala Ala

1 5 10 15

Phe Gly Phe Pro Arg Gly Ala Gly Pro Ala Gln Pro Pro Ala Pro Pro

20 25 30

Ala Ala Pro Glu Pro Leu Gly Gly Ile Cys Glu His Glu Thr Ser Ile

35 40 45

Asp Ile Ser Ala Tyr Ile Asp Pro Ala Ala Phe Asn Asp Glu Phe Leu

50 55 60

Ala Asp Leu Phe Gln His Ser Arg Gln Gln Glu Lys Ala Lys Ala Ala

65 70 75 80

Val Gly Pro Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Phe Asp Tyr Pro Gly

85 90 95

Ala Pro Ala Gly Pro Gly Gly Ala Val Met Pro Gly Gly Ala His Gly

100 105 110

Pro Pro Pro Gly Tyr Gly Cys Ala Ala Ala Gly Tyr Leu Asp Gly Arg

115 120 125

Leu Glu Pro Leu Tyr Glu Arg Val Gly Ala Pro Ala Leu Arg Pro Leu

130 135 140

Val Ile Lys Gln Glu Pro Arg Glu Glu Asp Glu Ala Lys Gln Leu Ala

145 150 155 160

Leu Ala Gly Leu Phe Pro Tyr Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Ser

165 170 175

His Pro His Pro His Pro Pro Pro Ala His Leu Ala Ala Pro His Leu

180 185 190

Gln Phe Gln Ile Ala His Cys Gly Gln Thr Thr Met His Leu Gln Pro

195 200 205

Gly His Pro Thr Pro Pro Pro Thr Pro Val Pro Ser Pro His Pro Ala

210 215 220

Pro Ala Leu Gly Ala Ala Gly Leu Pro Gly Pro Gly Ser Ala Leu Lys

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Gly Lys Ala Lys Lys Ser Val Asp Lys Asn Ser Asn Glu Tyr Arg

260 265 270
Val Arg Arg Glu Arg Asn Asn Ile Ala Val Arg Lys Ser Arg Asp Lys

275 280 285
Ala Lys Gln Arg Asn Val Glu Thr Gln Gln Lys Val Leu Glu Leu Thr

290 295 300
Ser Asp Asn Asp Arg Leu Arg Lys Arg Val Glu Gln Leu Ser Arg Glu

305 310 315 320
Leu Asp Thr Leu Arg Gly Ile Phe Arg Gln Leu Pro Glu Ser Ser Leu

325 330 335
Val Lys Ala Met Gly Asn Cys Ala

340

<210> 23

<211> 1892

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 23

ggcgccccgcg cccgccccgc cgccggggccc ggctcggccc gaccggtctc cgccgcgggc 60
aggcggggccc cagcgcactc ggagcccag cccgagccgc agccgcccgc tggggcgctt 120
gggtcggcct cgaggacacc ggagaggggc gccacgccgc cgtggccgca gatttgaaag 180
aagccaacac taaaccacaa atatacaaca aggccatttt ctcaaagcag agtcagcctt 240
taacgaaatg accatggttg acacagagat gccattcttg cccaccaact ttgggatcag 300
ctccgtggat ctctccgtaa tggaagacca ctccactcc tttgatatca agcccttcac 360

tactgttgac ttctccagca ttctactcc acattacgaa gacattccat tcacaagaac 420
agatccagtg gttgcagatt acaagtatga cctgaaactt caagagtacc aaagtcaat 480
caaagtggag cctgcatctc caccitatta ttctgagaag actcagctct acaataagcc 540
tcatgaagag ccttccaact cctcatggc aattgaatgt cgtgtctgtg gagataaagc 600
ttctggattt cactatggag ttcatgcttg tgaaggatgc aagggtttct tccggagaac 660
aatcagattg aagcttatct atgacagatg tgatcttaac tgtcggatcc acaaaaaag 720
tagaaataaa tgtcagtact gtcggtttca gaaatgcctt gcagtgggga tgtctcataa 780

tgccatcagg ttggggcgga tgccacaggc cgagaaggag aagctgttgg cggagatctc 840

cagtgatatc gaccagctga atccagagtc cgtgacctc cgggccctgg caaacattt 900
 giatgactca tacataaagt ctttcccgt gaccaaagca aaggcgaggg cgatcttgac 960
 aggaaagaca acagacaaat caccattcgt tatctatgac atgaattcct taatgatggg 1020
 agaagataaa atcaagtcca aacacatcac cccctgcag gagcagagca aagaggtggc 1080
 catccgcatc tttcagggt gccagtttcg ctccgtggag gctgtgcagg agatcacaga 1140
 giatgccaaa agcattcctg gttttgtaa tcttgacttg aacgaccaag taactctcct 1200

caaatatgga gtccacgaga tcatttacac aatgctggcc tccttgatga ataaagatgg 1260
 ggtttctata tccgagggcc aaggcttcat gacaaggag tttctaaaga gcctgcgaaa 1320
 gccttttggg gactttatgg agcccaagtt tgagtttgct gtgaagttca atgcactgga 1380
 attagatgac agcgacttgg caatatatat tgctgtcatt attctcagt gagaccgccc 1440
 aggtttgctg aatgtgaagc ccattgaaga cattcaagac aacctgtac aagccctgga 1500
 gctccagctg aagctgaacc accctgagtc ctcacagctg tttgccaagc tgctccagaa 1560
 aatgacagac ctcagacaga ttgtcacgga acacgtgcag ctactgcagg tgatcaagaa 1620

gacggagaca gacatgagtc ttcacccgct cctgcaggag atctacaagg acttgacta 1680
 gcagagagtc ctgagccact gccaacattt ccttcttcc agttgcacta ttctgagga 1740
 aaatctgaca cctaagaaat ttactgtgaa aaagcatttt aaaaagaaaa ggttttagaa 1800
 tatgatctat tttatgcata ttgtttataa agacacattt acaatttact tttaatatta 1860
 aaaattacca tattatgaaa ttgctgatag ta 1892

<210> 24

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 24

Met Thr Met Val Asp Thr Glu Met Pro Phe Trp Pro Thr Asn Phe Gly

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

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

65 70 75 80

Glu Pro Ala Ser Pro Pro Tyr Tyr Ser Glu Lys Thr Gln Leu Tyr Asn

85 90 95

Lys Pro His Glu Glu Pro Ser Asn Ser Leu Met Ala Ile Glu Cys Arg

100 105 110

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

115 120 125

Glu Gly Cys Lys Gly Phe Phe Arg Arg Thr Ile Arg Leu Lys Leu Ile

130 135 140

Tyr Asp Arg Cys Asp Leu Asn Cys Arg Ile His Lys Lys Ser Arg Asn

145 150 155 160

Lys Cys Gln Tyr Cys Arg Phe Gln Lys Cys Leu Ala Val Gly Met Ser

165 170 175

His Asn Ala Ile Arg Phe Gly Arg Met Pro Gln Ala Glu Lys Glu Lys

180 185 190

Leu Leu Ala Glu Ile Ser Ser Asp Ile Asp Gln Leu Asn Pro Glu Ser

195 200 205

Ala Asp Leu Arg Ala Leu Ala Lys His Leu Tyr Asp Ser Tyr Ile Lys

210 215 220

Ser Phe Pro Leu Thr Lys Ala Lys Ala Arg Ala Ile Leu Thr Gly Lys

225 230 235 240

Thr Thr Asp Lys Ser Pro Phe Val Ile Tyr Asp Met Asn Ser Leu Met

245 250 255

Met Gly Glu Asp Lys Ile Lys Phe Lys His Ile Thr Pro Leu Gln Glu

260 265 270

Gln Ser Lys Glu Val Ala Ile Arg Ile Phe Gln Gly Cys Gln Phe Arg

275 280 285

Ser Val Glu Ala Val Gln Glu Ile Thr Glu Tyr Ala Lys Ser Ile Pro

290 295 300

Gly Phe Val Asn Leu Asp Leu Asn Asp Gln Val Thr Leu Leu Lys Tyr

305 310 315 320
Gly Val His Glu Ile Ile Tyr Thr Met Leu Ala Ser Leu Met Asn Lys

325 330 335
Asp Gly Val Leu Ile Ser Glu Gly Gln Gly Phe Met Thr Arg Glu Phe

340 345 350
Leu Lys Ser Leu Arg Lys Pro Phe Gly Asp Phe Met Glu Pro Lys Phe

355 360 365
Glu Phe Ala Val Lys Phe Asn Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Asp Leu

370 375 380
Ala Ile Phe Ile Ala Val Ile Ile Leu Ser Gly Asp Arg Pro Gly Leu

385 390 395 400
Leu Asn Val Lys Pro Ile Glu Asp Ile Gln Asp Asn Leu Leu Gln Ala

405 410 415
Leu Glu Leu Gln Leu Lys Leu Asn His Pro Glu Ser Ser Gln Leu Phe

420 425 430
Ala Lys Leu Leu Gln Lys Met Thr Asp Leu Arg Gln Ile Val Thr Glu

435 440 445
His Val Gln Leu Leu Gln Val Ile Lys Lys Thr Glu Thr Asp Met Ser

450 455 460
Leu His Pro Leu Leu Gln Glu Ile Tyr Lys Asp Leu Tyr

465 470 475

<210> 25

<211> 1820

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 25

ttcaagtctt ttctttttaa cggattgatac ttttgctaga tagagacaaa atatcagtgt 60

gaattacagc aaacccttat tccatgctgt tatgggtgaa actctgggag attctcctat 120

tgaccagaa agcgattcct tcaactgatac actgtctgca aacatatcac aagaaatgac 180

catggttgac acagagatgc cattctggcc caccaacttt gggatcagct ccgtggatct 240

ctccgtaatg gaagaccact cccactcctt tgatatcaag cccttacta ctgttgactt 300
ctccagcatt tctactccac attacgaaga cattccattc acaagaacag atccagtgg 360
tgagattac aagtatgacc tgaaacttca agagtaccaa agtgcaatca aagtggagcc 420
tgcattccca ccttattatt ctgagaagac tcagctctac aataagcctc atgaagagcc 480
ttccaactcc ctcatggcaa ttgaatgtcg tgtctgtgga gataaagctt ctggatttca 540
ctatggagtt catgcttgtg aaggatgcaa gggtttcttc cggagaacaa tcagattgaa 600

gcttatctat gacagatgtg atcttaactg tcggatccac aaaaaagta gaaataaatg 660
tcagtactgt cggtttcaga aatgccttgc agtggggatg tctcataatg ccatcaggtt 720
tgggcggatg ccacaggccg agaaggagaa gctgttggcg gagatctcca gtgatatcga 780
ccagctgaat ccagagtccg ctgacctccg ggccctggca aaacatttgt atgactcata 840
cataaagtc ttcccgctga ccaaagcaaa ggcgagggcg atcttgacag gaaagacaac 900
agacaaatca ccattcgta tctatgacat gaattcctta atgatgggag aagataaaat 960
caagttcaaa cacatcacc cctgcagga gcagagcaaa gaggtggcca tccgcatctt 1020

tcagggtgc cagtttcgct ccgtggaggc tgtgcaggag atcacagagt atgcaaaaag 1080
cattcttgtt ttgtaaatc ttgacttgaa cgaccaagta actctcctca aatatggagt 1140
ccacgagatc attacacaa tgcctggcctc cttgatgaat aaagatgggg ttctcatatc 1200
cgagggccaa ggcttcatga caaggaggtt tctaaagagc ctgcgaaagc cttttggtga 1260
ctttatggag cccaagtttg agtttctgt gaagttcaat gcactggaat tagatgacag 1320
cgacttggca atatttatgt ctgtcattat tctcagtga gaccgccag gtttctgaa 1380
tgtgaagccc attgaagaca ttcaagacaa cctgtacaa gccctggagc tccagtgaa 1440

gctgaaccac cctgagtcct cacagctgtt tgccaagctg ctccagaaaa tgacagacct 1500
cagacagatt gtcacggaac acgtgcagct actgcagggtg atcaagaaga cggagacaga 1560
catgagtctt caccgctcc tgcaggagat ctacaaggac ttgtactagc agagagtcct 1620
gagccactgc caacatttcc cttcttccag ttgcactatt ctgagggaaa atctgacacc 1680
taagaaattt acttgaaaa agcattttta aaagaaaagg ttttagaata tgatctattt 1740
tatgcatatt gttataaag acacatttac aatttacttt taatattaaa aattaccata 1800
ttatgaaatt gctgatagta 1820

<210> 26

<211> 505

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 26

Met Gly Glu Thr Leu Gly Asp Ser Pro Ile Asp Pro Glu Ser Asp Ser

1 5 10 15

Phe Thr Asp Thr Leu Ser Ala Asn Ile Ser Gln Glu Met Thr Met Val

20 25 30

Asp Thr Glu Met Pro Phe Trp Pro Thr Asn Phe Gly Ile Ser Ser Val

35 40 45

Asp Leu Ser Val Met Glu Asp His Ser His Ser Phe Asp Ile Lys Pro

50 55 60

Phe Thr Thr Val Asp Phe Ser Ser Ile Ser Thr Pro His Tyr Glu Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Lys Leu Gln Glu Tyr Gln Ser Ala Ile Lys Val Glu Pro Ala Ser

100 105 110

Pro Pro Tyr Tyr Ser Glu Lys Thr Gln Leu Tyr Asn Lys Pro His Glu

115 120 125

Glu Pro Ser Asn Ser Leu Met Ala Ile Glu Cys Arg Val Cys Gly Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Phe Phe Arg Arg Thr Ile Arg Leu Lys Leu Ile Tyr Asp Arg Cys

165 170 175

Asp Leu Asn Cys Arg Ile His Lys Lys Ser Arg Asn Lys Cys Gln Tyr

180 185 190

Cys Arg Phe Gln Lys Cys Leu Ala Val Gly Met Ser His Asn Ala Ile

195 200 205

Arg Phe Gly Arg Met Pro Gln Ala Glu Lys Glu Lys Leu Leu Ala Glu

210 215 220

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

225 230 235 240

Ala Leu Ala Lys His Leu Tyr Asp Ser Tyr Ile Lys Ser Phe Pro Leu

245 250 255

Thr Lys Ala Lys Ala Arg Ala Ile Leu Thr Gly Lys Thr Thr Asp Lys

260 265 270

Ser Pro Phe Val Ile Tyr Asp Met Asn Ser Leu Met Met Gly Glu Asp

275 280 285

Lys Ile Lys Phe Lys His Ile Thr Pro Leu Gln Glu Gln Ser Lys Glu

290 295 300

Val Ala Ile Arg Ile Phe Gln Gly Cys Gln Phe Arg Ser Val Glu Ala

305 310 315 320

Val Gln Glu Ile Thr Glu Tyr Ala Lys Ser Ile Pro Gly Phe Val Asn

325 330 335

Leu Asp Leu Asn Asp Gln Val Thr Leu Leu Lys Tyr Gly Val His Glu

340 345 350

Ile Ile Tyr Thr Met Leu Ala Ser Leu Met Asn Lys Asp Gly Val Leu

355 360 365

Ile Ser Glu Gly Gln Gly Phe Met Thr Arg Glu Phe Leu Lys Ser Leu

370 375 380

Arg Lys Pro Phe Gly Asp Phe Met Glu Pro Lys Phe Glu Phe Ala Val

385 390 395 400

Lys Phe Asn Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Asp Leu Ala Ile Phe Ile

405 410 415

Ala Val Ile Ile Leu Ser Gly Asp Arg Pro Gly Leu Leu Asn Val Lys

420 425 430

Pro Ile Glu Asp Ile Gln Asp Asn Leu Leu Gln Ala Leu Glu Leu Gln

435 440 445

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

450 455 460

Gln Lys Met Thr Asp Leu Arg Gln Ile Val Thr Glu His Val Gln Leu

465 470 475 480

Leu Gln Val Ile Lys Lys Thr Glu Thr Asp Met Ser Leu His Pro Leu

485	490	495
Leu Gln Glu Ile Tyr Lys Asp Leu Tyr		
500	505	
<210> 27		
<211> 1919		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polymer		
<400> 27		
ttggtggaag gtgggtgtgt agtcgtggta ctttacgcct cggtgttttag ggaggagcct	60	
aaggtaaagga gtcagaaacg gggagtaacc gagctgcggc ttttatataa ggtcagtggt	120	
aggtaaggaa ggggccttaa cctctgctgg tgaccagaag cctgcatttc tgcattctgc	180	
ttaattccct ttccttagat ttgaaagaag ccaacactaa accacaaata tacaacaagg	240	
ccattttctc aaacgagagt cagcctttaa cgaatgacc atggttgaca cagagatgcc	300	
attctggccc accaactttg ggatcagctc cgtggatctc tccgtaatgg aagaccactc	360	
ccactccttt gatataaagc ctttactac tgttgacttc tccagcattt ctactccaca	420	
ttacgaagac attccattca caagaacaga tccagtgggt gcagattaca agtatgacct	480	
gaaacttcaa gatlacaaa gtgcaatcaa agtggagcct gcatctccac cttattattc	540	
tgagaagact cagctctaca ataagcctca tgaagagcct tccaactccc tcatggcaat	600	
tgaatgtcgt gtctgtggag ataaagcttc tggatttcac tatggagttc atgcttgtga	660	
aggatgcaag ggtttcttcc ggagaacaat cagattgaag cttatctatg acagatgtga	720	
tcttaactgt cggatccaca aaaaaagtag aaataaatgt cagtactgtc ggtttcagaa	780	
atgccttgca gtggggatgt ctcataatgc catcaggttt gggcggatgc cacaggccga	840	
gaaggagaag ctgttggcgg agatctccag tgatatcgac cagctgaatc cagagtccgc	900	
tgacctccgg gccctggcaa aacatttgta tgactcatac ataaagtcct tcccgtgac	960	
caaagcaaag gcgagggcga tcttgacagg aaagacaaca gacaaatcac cattcgttat	1020	
ctatgacatg aattccttaa tgatgggaga agataaaatc aagttcaaac acatcacccc	1080	
cctgcaggag cagagcaaag aggtggccat ccgcatcttt cagggtgcc agtttcgctc	1140	
cgtggaggct gtgcaggaga tcacagagta tgccaaaagc attcctggtt ttgtaaatct	1200	
tgacttgaac gaccaagtaa ctctctctca atatggagtc cagagatca ttacacaaat	1260	
gctggcctcc ttgatgaata aagatggggg tctcatatcc gagggccaag gcttcatgac	1320	

aagggagttt ctaaagagcc tgcgaaagcc ttttgggtgac tttatggagc ccaagtttga 1380
gtttgctgtg aagttcaatg cactggaatt agatgacagc gacttggcaa tttttattgc 1440
tgtcattatt ctcaaggag accgcccagg tttgctgaat gtgaagccca ttgaagacat 1500
tcaagacaac ctgctacaag ccctggagct ccagctgaag ctgaaccacc ctgagtcctc 1560
acagctgttt gccaaagctgc tccagaaaat gacagacctc agacagattg tcacggaaca 1620

cgtgcagcta ctgcaggatga tcaagaagac ggagacagac atgagtcttc acccgctcct 1680
gcaggagatc tacaaggact tgtactagca gagagtcttg agccactgcc aacatttccc 1740
ttcttccagt tgcactattc tgagggaaaa tctgacacct aagaaattta ctgtgaaaaa 1800
gcattttaaa aagaaaaggt tttagaatat gatctatctt atgcatattg tttataaaga 1860
cacatttaca atttactttt aatattaaaa attaccatat tatgaaattg ctgatagta 1919

<210> 28

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 28

Met Thr Met Val Asp Thr Glu Met Pro Phe Trp Pro Thr Asn Phe Gly

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

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

Glu Gly Cys Lys Gly Phe Phe Arg Arg Thr Ile Arg Leu Lys Leu Ile

130

135

140

Tyr Asp Arg Cys Asp Leu Asn Cys Arg Ile His Lys Lys Ser Arg Asn

145

150

155

160

Lys Cys Gln Tyr Cys Arg Phe Gln Lys Cys Leu Ala Val Gly Met Ser

165

170

175

His Asn Ala Ile Arg Phe Gly Arg Met Pro Gln Ala Glu Lys Glu Lys

180

185

190

Leu Leu Ala Glu Ile Ser Ser Asp Ile Asp Gln Leu Asn Pro Glu Ser

195

200

205

Ala Asp Leu Arg Ala Leu Ala Lys His Leu Tyr Asp Ser Tyr Ile Lys

210

215

220

Ser Phe Pro Leu Thr Lys Ala Lys Ala Arg Ala Ile Leu Thr Gly Lys

225

230

235

240

Thr Thr Asp Lys Ser Pro Phe Val Ile Tyr Asp Met Asn Ser Leu Met

245

250

255

Met Gly Glu Asp Lys Ile Lys Phe Lys His Ile Thr Pro Leu Gln Glu

260

265

270

Gln Ser Lys Glu Val Ala Ile Arg Ile Phe Gln Gly Cys Gln Phe Arg

275

280

285

Ser Val Glu Ala Val Gln Glu Ile Thr Glu Tyr Ala Lys Ser Ile Pro

290

295

300

Gly Phe Val Asn Leu Asp Leu Asn Asp Gln Val Thr Leu Leu Lys Tyr

305

310

315

320

Gly Val His Glu Ile Ile Tyr Thr Met Leu Ala Ser Leu Met Asn Lys

325

330

335

Asp Gly Val Leu Ile Ser Glu Gly Gln Gly Phe Met Thr Arg Glu Phe

340

345

350

Leu Lys Ser Leu Arg Lys Pro Phe Gly Asp Phe Met Glu Pro Lys Phe

355

360

365

Glu Phe Ala Val Lys Phe Asn Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Asp Leu

370 375 380
Ala Ile Phe Ile Ala Val Ile Ile Leu Ser Gly Asp Arg Pro Gly Leu

385 390 395 400
Leu Asn Val Lys Pro Ile Glu Asp Ile Gln Asp Asn Leu Leu Gln Ala

405 410 415
Leu Glu Leu Gln Leu Lys Leu Asn His Pro Glu Ser Ser Gln Leu Phe

420 425 430
Ala Lys Leu Leu Gln Lys Met Thr Asp Leu Arg Gln Ile Val Thr Glu

435 440 445
His Val Gln Leu Leu Gln Val Ile Lys Lys Thr Glu Thr Asp Met Ser

450 455 460
Leu His Pro Leu Leu Gln Glu Ile Tyr Lys Asp Leu Tyr

465 470 475

<210> 29
<211> 1818
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polymer
<400> 29

ggcgccccgcg cccgcccccg cgccggggccc ggctcggccc gaccggtc cgccgcgggc 60
aggcggggccc cagcgctc ggagcccgag cccgagccgc agccgccc tggggcgctt 120
gggtcggcct cgaggacacc ggagaggggc gccacgccgc cgtggccgca gaaatgacca 180

tggttgacac agagatgcc tcttgccca ccaactttgg gatcagctcc gtggatctct 240
ccgtaatgga agaccactcc cactcctttg atatcaagcc cttcactact gtgacttct 300
ccagcatttc tactccacat tacgaagaca ttccattcac aagaacagat ccagtggttg 360
cagattacaa gtatgacctg aaacttcaag agtaccaaag tgcaatcaaa gtggagcctg 420
catctccacc ttattattct gagaagactc agctctacaa taagcctcat gaagacctt 480
ccaactccct catggcaatt gaatgtcgtg tctgtggaga taaagcttct ggatttact 540
atggagtcca tgcttgtgaa ggatgcaagg gtttcttcg gagaacaatc agattgaagc 600

ttatctatga cagatgtgat cttaactgtc ggatccacaa aaaaagtaga aataaatgtc 660
agtactgtcg gtttcagaaa tgccttgagc tggggatgtc tcataatgcc atcaggtttg 720

ggcggatgcc acaggccgag aaggagaagc tgttggcgga gatctccagt gatatcgacc 780
 agctgaatcc agagtccgct gacctccggg ccttgcaaaa acatttgtat gactcataca 840
 taaagtcctt cccgctgacc aaagcaaagg cgaggcgcat cttgacagga aagacaacag 900
 acaaatcacc attcgttacc tatgacatga attccttaat gatgggagaa gataaaatca 960
 agttcaaaca catcaccccc ctgcaggagc agagcaaaga ggtggccatc cgcattcttc 1020

agggtcgcca gtttcgctcc gtggaggctg tgcaggagat cacagagtat gccaaaagca 1080
 ttcctggttt tgtaaatctt gacttgaacg accaagtaac tctcctcaa tatggagtcc 1140
 acgagatcat ttacacaatg ctggcctcct tgatgaataa agatgggggtt ctcatatccg 1200
 agggccaagg cticatgaca agggagtctt taaagagcct gcgaaagcct tttggtgact 1260
 ttatggagcc caagtttgag tttgctgtga agttcaatgc actggaatta gatgacagcg 1320
 acttggaat atttattgct gtcattattc tcagtggaga cgcgccaggt ttgctgaatg 1380
 tgaagcccat tgaagacatt caagacaacc tgctacaagc cctggagctc cagctgaagc 1440

tgaaccacc tgagtcctca cagctgtttg ccaagctgct ccagaaaatg acagacctca 1500
 gacagattgt cacggaacac gtgcagctac tgcaggatg caagaagacg gagacagaca 1560
 tgagtcctca cccgctcctg caggagatct acaaggactt gtactagcag agagtctga 1620
 gccactgcca acatttcctt tcttcagtt gcactattct gagggaaaat ctgacaccta 1680
 agaaatttac tgtgaaaaag cattttaaaa agaaaagggt ttagaataatg atctatttta 1740
 tgcattattgt ttataaagac acatttaca tttactttta atattaaaaa ttacattatt 1800
 atgaaattgc tgatagta 1818

<210> 30

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 30

Met Thr Met Val Asp Thr Glu Met Pro Phe Trp Pro Thr Asn Phe Gly

1 5 10 15

Ile Ser Ser Val Asp Leu Ser Val Met Glu Asp His Ser His Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

His Tyr Glu Asp Ile Pro Phe Thr Arg Thr Asp Pro Val Val Ala Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Pro Ala Ser Pro Pro Tyr Tyr Ser Glu Lys Thr Gln Leu Tyr Asn

85 90 95

Lys Pro His Glu Glu Pro Ser Asn Ser Leu Met Ala Ile Glu Cys Arg

100 105 110

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

115 120 125

Glu Gly Cys Lys Gly Phe Phe Arg Arg Thr Ile Arg Leu Lys Leu Ile

130 135 140

Tyr Asp Arg Cys Asp Leu Asn Cys Arg Ile His Lys Lys Ser Arg Asn

145 150 155 160

Lys Cys Gln Tyr Cys Arg Phe Gln Lys Cys Leu Ala Val Gly Met Ser

165 170 175

His Asn Ala Ile Arg Phe Gly Arg Met Pro Gln Ala Glu Lys Glu Lys

180 185 190

Leu Leu Ala Glu Ile Ser Ser Asp Ile Asp Gln Leu Asn Pro Glu Ser

195 200 205

Ala Asp Leu Arg Ala Leu Ala Lys His Leu Tyr Asp Ser Tyr Ile Lys

210 215 220

Ser Phe Pro Leu Thr Lys Ala Lys Ala Arg Ala Ile Leu Thr Gly Lys

225 230 235 240

Thr Thr Asp Lys Ser Pro Phe Val Ile Tyr Asp Met Asn Ser Leu Met

245 250 255

Met Gly Glu Asp Lys Ile Lys Phe Lys His Ile Thr Pro Leu Gln Glu

260 265 270

Gln Ser Lys Glu Val Ala Ile Arg Ile Phe Gln Gly Cys Gln Phe Arg

275 280 285

Ser Val Glu Ala Val Gln Glu Ile Thr Glu Tyr Ala Lys Ser Ile Pro

290 295 300
 Gly Phe Val Asn Leu Asp Leu Asn Asp Gln Val Thr Leu Leu Lys Tyr

305 310 315 320
 Gly Val His Glu Ile Ile Tyr Thr Met Leu Ala Ser Leu Met Asn Lys

325 330 335
 Asp Gly Val Leu Ile Ser Glu Gly Gln Gly Phe Met Thr Arg Glu Phe

340 345 350
 Leu Lys Ser Leu Arg Lys Pro Phe Gly Asp Phe Met Glu Pro Lys Phe

355 360 365
 Glu Phe Ala Val Lys Phe Asn Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Asp Leu

370 375 380
 Ala Ile Phe Ile Ala Val Ile Ile Leu Ser Gly Asp Arg Pro Gly Leu

385 390 395 400
 Leu Asn Val Lys Pro Ile Glu Asp Ile Gln Asp Asn Leu Leu Gln Ala

405 410 415
 Leu Glu Leu Gln Leu Lys Leu Asn His Pro Glu Ser Ser Gln Leu Phe

420 425 430
 Ala Lys Leu Leu Gln Lys Met Thr Asp Leu Arg Gln Ile Val Thr Glu

435 440 445
 His Val Gln Leu Leu Gln Val Ile Lys Lys Thr Glu Thr Asp Met Ser

450 455 460
 Leu His Pro Leu Leu Gln Glu Ile Tyr Lys Asp Leu Tyr

465 470 475

<210> 31

<211> 8718

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 31

cctccctctcg cccggcgcgcg tcccgctcgc ctctcgctcg cctccgcct cccctcggtc 60

ttccgaggcg cccgggctcc cggcgcggcg gcggaggggg cgggcaggcc ggcgggcggt 120

gatgtggcgg gactctttat gcgctgcggc aggatacgcg ctcggcgctg ggacgcgact 180
gcgctcagtt ctctctctc ggaagctgca gccatgatgg aagtttgaga gttgagccgc 240
tgtgaggcga ggccgggctc aggcgaggga gatgagagac ggcggcggcc gcggcccga 300
gccccctca gcgcctgtga gcagccgcgg gggcagcgcc ctcggggagc cggccggcct 360
gcggcgccgg cagcgccggc gtttctcgcc tcctcttcgt cttttctaac cgtgcagcct 420
cttctcggc ttctctgaa aggggaagtg gaagccgtgg gctcggcgcg gagccggctg 480
aggcgcgcg gcggcgcgcg cacctccgc tcctggagcg ggggggagaa gcggcgcgcg 540

cgcgccgc ggcggtgca gctccaggga gggggtctga gtcgcctgc accatttcca 600
gggctgggaa cgccggagag ttggctctc ccttctact gcctccaaca cgcgcgcgcc 660
ggcgcgcgca catccaggga cccgggcccgg ttttaacct cccgtccgc gccgccgac 720
ccccgtggc cggggtccg gagcccgcg gcggaggcag ccgttcggag gattattcgt 780
cttctccca ttccgtgcc gccgtgcc ggcctctggc tgctgaggag aagcaggccc 840
agtcgtgca accatccag agccgccga gcagccatta cccggctgcg gtccagagcc 900
aagcgcgcg agagcgagg gcacagcta ccgccaagtc cagagccatt tccatcctgc 960

agaagaagcc ccgccaccag cagcttctgc catctctctc ctctttttc ttcagccaca 1020
ggctcccaga catgacagcc atcatcaaag agatcgtag cagaaacaaa aggagatc 1080
aagaggatgg attcgactta gacttgacct atatttatcc aaacattatt gctatgggat 1140
ttcctgcaga aagacttgaa ggcgtataca ggaacaatat tgatgatgta gtaaggtttt 1200
tggattcaaa gcataaaac cattacaaga tataaatct ttgtgctgaa agacattatg 1260
acaccgcaa atttaattgc agagtgcac aatatcctt tgaagacat aaccaccac 1320
agctagaact tatcaaacc ttttgaag atcttgacca atggctaagt gaagatgaca 1380

atcatgttc agcaattcac tgtaaagctg gaaaggacg aactgggtga atgatatgtg 1440
catatttatt acatcggggc aaattttta aggacacaaga ggccctagat ttctatgggg 1500
aagtaaggac cagagacaaa aaggagtaa ctattcccag tcagagcgcg tatgtgtatt 1560
attatagcta cctgttaaag aatcatctgg attatagacc agtggcactg ttgtttcaca 1620
agatgatgtt tgaactatt ccaatgttca gtggcggaac ttgcaatcct cagtttgtgg 1680
tctgccagct aaaggtgaag atatatcct ccaattcagg acccacgca cgggaagaca 1740
agttcatgta ctttgagtt cctcagccgt tacctgtgtg tggatgatac aaagtagagt 1800

tcttcacaa acagaacaag atgctaaaaa aggacaaaat gtttcacttt tgggtaata 1860
cattcttcat accaggacca gaggaacct cagaaaaagt agaaaatgga agtctatgtg 1920
atcaagaaat cgatagcatt tgcagtatag agcgtgcaga taatgacaag gaatatctag 1980

tacttacttt aacaaaaaat gatcttgaca aagcaataa agacaaagcc aaccgatact	2040
tttctccaaa ttttaagggtg aagctgtact tcacaaaaac agtagaggag cgtgcaatc	2100
cagaggctag cagtccaact tctgtaacac cagatgttag tgacaatgaa cctgatcatt	2160
atagatattc tgacaccact gactctgac cagagaatga accttttgat gaagatcagc	2220
atacacaaat tacaaaagtc tgaatTTTT tttatcaaga gggataaaac accatgaaaa	2280
taaacttgaa taaactgaaa atggaccttt ttttttttaa tggcaatagg acattgtgtc	2340
agattaccag ttataggaac aattctcttt tcttgaccaa tcttgtttta ccctatacat	2400
ccacagggtt ttgacacttg ttgtccagt gaaaaaagggt tgtgtagctg tgtcatgtat	2460
ataccttttt gtgtcaaaag gacattttaa attcaattag gattaataaa gatggcactt	2520
tcccgtttta ttccagtttt ataaaaagtg gagacagact gatgtgtata cgtaggaatt	2580
ttttcctttt gtgttctgtc accaactgaa gtggctaaag agctttgtga tatactggtt	2640
cacatcctac ccctttgcac ttgtggcaac agataagttt gcagttggct aagagagggt	2700
tccgaagggt ttgtctacat tctaatacat gtattcgggt taggggaatg gagggaatgc	2760
tcagaaagga aataatttta tgctggactc tggaccatat accatctcca gctatttaca	2820
cacacctttc tttagcatgc tacagttatt aatctggaca ttcgaggaat tggccgctgt	2880
caactgctgt tgtttgcga ttttttttta aagcatattg gtgctagaaa aggcagctaa	2940
aggaagtgaa tctgtattgg ggtacaggaa tgaaccttct gcaacatctt aagatccaca	3000
aatgaaggga tataaaaaata atgtcatagg taagaaacac agcaacaatg acttaacat	3060
ataaatgtgg aggtatcaa caaagaatgg gcttgaaaca ttataaaaat tgacaatgat	3120
ttattaaata tgttttctca attgtaacga ctctccatc tccgtgttaa tcaaggccag	3180
tgctaaaatt cagatgctgt tagtacctac atcagtcaac aacttacact tattttacta	3240
gttttcaatc ataatactg ctgtggatgc ttcattgtct gcctgcaagc ttcttttttc	3300
tcattaaata taaaatattt tgtaatgctg cacagaaatt ttcaatttga gattctacag	3360
taagcgtttt ttttctttga agatttatga tgcacttatt caatagctgt cagccgttcc	3420
acctttttga ccttacacat tctattacaa tgaattttgc agttttgcac attttttaaa	3480
tgctattaac tgttagggaa ttttacttga atactgaata catataatgt ttatatataa	3540
aaggacattt gtgttaaaaa ggaaattaga gttgcagtaa actttcaatg ctgcacacaa	3600
aaaaaagaca ttigattttt cagtagaaat tgcctacat gtgctttatt gatttgctat	3660
tgaaagaata gggttttttt tttttttttt tttttttttt ttaaatgtgc agtgttgaat	3720
catttcttca tagtgctccc ccgagtggg actagggtt caatttact tcttaaaaaa	3780
aatcatcata tatttgatat gccagactg catacgattt taagcggagt acaactacta	3840

ttgtaaagct aatgtgaaga tattattaaa aagggttttt tttccagaaa tttgggtgtct	3900
tcaaattata ccttcacctt gacatttgaa tatccagcca tttgttttct taatggtata	3960
aaattccatt ttcaataact tattgggtgt gaaattgttc actagctgtg gtctgacctt	4020
gttaatttac aaatacagat tgaataggac ctactagagc agcatttata gagtttgatg	4080
gcaaatagat taggcagaac ttcatctaaa atattcttag taaataatgt tgacacgttt	4140
tccatacctt gtcagtttca ttcaacaatt tttaaatfff taacaaagct cttaggattt	4200
acacatttat atttaaacat tgatatatag agtattgatt gattgctcat aagttaaatt	4260
ggtaaagtta gagacaacta ttctaacacc tcaccattga aatttatatg ccaccttgtc	4320
tttcataaaa gcigaaaatt gttacctaaa atgaaaatca acttcatgtt ttgaagatag	4380
ttataaatat tgttctttgt tacaatttcg ggcaccgcat attaaaacgt aactttattg	4440
ttccaatatg taacatggag ggccaggtca taaataatga cattataatg ggcttttgca	4500
ctgttattat ttttccittg gaatgtgaag gtctgaatga gggttttgat tttgaatgtt	4560
tcaatgtttt tgagaagcct tgcttacatt ttatgggtga gtcattggaa atggaaaaat	4620
ggcattatat atattatata tataaatata tattatacat actctcctta ctttatttca	4680
gttaccatcc ccatagaatt tgacaagaat tgctatgact gaaagggttt cgagtcctaa	4740
ttaaaacttt atttatggca gtattcataa ttagcctgaa atgcattctg taggtaatct	4800
ctgagtttct ggaatatfff cttagacttt ttggatgtgc agcagcttac atgtctgaag	4860
ttacttgaag gcatcacttt taagaaagct tacagtggg ccctgtacca tcccaagtc	4920
tttgtagctc ctcttgaaca tgtttgccat acttttaaaa gggtagttga ataaatagca	4980
tcaccattct ttgctgtggc acaggttata aacttaagtg gagtttaccg gcagcatcaa	5040
atgtttcagc tttaaaaaat aaaagtaggg tacaagtta atgtttagtt ctagaaatff	5100
tgtgcaatat gttcataacg atggctgtgg ttgccacaaa gtgcctcgtt tacctttaaa	5160
tactgttaat gtgtcatgca tgcagatgga aggggtggaa ctgtgcacta aagtgggggc	5220
tttaactgta gtatttgcca gagttgcctt ctacctgcca gttcaaaagt tcaacctgtt	5280
ttcatataga atatataac taaaaatfff cagtctgtta aacagcctta ctctgattca	5340
gcctcttcag atactcttgt gctgtgcagc agtggctctg tgtgtaaatg ctatgcactg	5400
aggatacaca aaaataccaa tatgatgtgt acaggataat gcctcatccc aatcagatgt	5460
ccatttggtta ttgtgtttgt taacaaccct ttatctctta gtgttataaa ctccacttaa	5520
aactgattaa agtctcattc ttgtcattgt gtgggtgttt tattaaatga gagtttataa	5580

ttcaaattgc ttaagtccat tgaagtttta attaatgggc agccaaatgt gaatacaaag	5640
ttttcagttt ttttttttcc tgctgtcctt caaagcctac tgtttaaaaa aaaaaaaaaa	5700
aaaaaacatg gcctgagagt agagtatctg tctactcatg ttttaattaag gaaaaacact	5760
tatttttagg gcitttagtca tcacttcata aattgtataa gcacattaaa tagcgttcta	5820
gtcctgaaaa agtccaagat tcttagaaaa ttgtgcatat ttttattatg acagatgttt	5880
gaagataatt ccccagaatg gatttgatac tttagatttc aattttgtgg cttttgtcta	5940
ttattctgta ctctgccatc agcatatgga aagcttcatt tactcatcat gacttgtgcc	6000
atataaaaaat tgatatttcg gaatagtcta aaggactttt tgtacttgaa tttaatcatg	6060
ttgtttctaa tattcttaaa agcttgaaga ctaaagcata tcctttcaac aaagcatagt	6120
aaggtaataa gaaagtgtag ttgtgacaag tgtaaaaaa ataaagtaga caatgttaca	6180
gtgggactta ttatttcaag ttacattttt ctccatgtaa ttttttaaaa agtaaatgaa	6240
aaaatgtgca ataatgtaaa atatgaagtg tatgtgtaca cacattttat ttttcggtat	6300
cttgggtata cgtatggttg aaaactatac tggagtctaa aagtattcta atttataaga	6360
agacattttg gtgatgtttg aaaaatagaa atgtgctagt ttgttttta tatcatgtcc	6420
tttgtacgtt gtaatatgag ctggcttggc tcagtaaatg ccatcaccat ttccattgag	6480
aattttaaac tcaccagtgt ttaatatgca ggcttccaaa ggcttatgaa aaaaatcaag	6540
acccttaaat ctagttaatt tgctgctaac atgaaactct ttggttcttt tatttttgcc	6600
agataattag acacacatct aaagcttagt cttaaatggc ttaagtgtag ctattgatta	6660
gtgctgttgc tagttcagaa agaaatgttt gtgaatggaa acaagaatat tcagtccaaa	6720
ctgttgtaag gacagtacct gaaaaccagg aaacaggata atggaaaaag tcttttaag	6780
atgaaatgtt ggagccaact ttcttataga attaatgta tgtggctata gaaagcctaa	6840
tgattgttgc ttatttttga gagcatatta ttcttttatg accataatct tgctgttttt	6900
ccatcttcca aaagatcttc cttctaatat gtatatcaga atgtgggtag ccagtcagac	6960
aaattcatat tggttggtag ctttaaaaag ttgtaatgt gaagacagga aaggacaaaa	7020
tagtttgctt tgggtggtagt actctggttg ttaagctagg tattttgaga ctacttcccc	7080
atcacaacaa caataaaata atcactcata atcctatcac ctggagacat agccatcggt	7140
aatatgttag tgactataca atcatgtttt cttctgtata tccatgtata ttctttaaaa	7200
atgaaattta tactgtacct gatctcaaag ctttttagct tagtatatct gtcataaatt	7260
tgtaggatgt tccattgcat cagaaaacgg acagtgattt gattactttc taatgccaca	7320
gatgcagatt acatgtagtt attgagaatc ctttcgaatt cagtggctta atcatgaatg	7380
tctaaatatt gttgacatta ggatgataca tgtaaatata agttacattt gtttagcata	7440

gacaagctta acattgtaga tgtttctctt caaaaatcat cttaaacatt tgcatttga 7500
 attgtgttaa atagaatgtg tgaacactg tattagtaaa cttcatcacc tttctacttc 7560
 cttatagttt gaacttttca gttttttag ttcccaaaca gttgctcaat ttagagcaaa 7620
 ttaatttaac acctgccaaa aaaaggctgc tgttggtta tcagttgtct ttaaattcaa 7680

atgctcatgt gacttttacc acatcaaaaa atatttcatt aatgattcac ctttagctct 7740
 gaaaattacc gcgttttagta attatagtgg gcttataaaa acatgcaact ctttttgata 7800
 gttatttgag aattttggtg aaaaatattt agctgagggc agtatagaac ttataacca 7860
 atatatgtat attttttaaa catttttaca tataagtaaa ctgccatctt tgagcataac 7920
 tacatttaaa aataaagctg catattttta aatcaagtgt ttaacaagaa tttatatttt 7980
 ttatttttta aaattaaaaa taatttataat ttctctgtt gcatgaggat tctcatctgt 8040
 gcttataatg gtttagagatt ttatttgtgt ggaatgaagt gaggcttgta gtcattggtc 8100

tagtgtttca gtttgccaag tctgtttact gcagtgaat tcatcaaatg tttcagtgtg 8160
 gttttctgta gcctatcatt tactggctat ttttttatgt acaccttag gattttctgc 8220
 ctactctate cagttgtcca aatgatatcc tacattttac aaatgccctt tcagtttcta 8280
 ttttcttttt ccattaaatt gccctcatgt cctaattgtc agtttgtaag tgtgtgtgtg 8340
 tgtgtctgtg tgtgtgtgaa ttgattttc aagagtgtc gacttccaat ttgagagatt 8400
 aaataattta attcaggcaa acatttttca ttggaatttc acagttcatt gtaatgaaaa 8460
 tgtaaatcct ggatgacctt tgacatacag taatgaatct tggatattaa tgaatttgtt 8520

agtagcatct tgatgtgtgt tttaatgagt tttttcaaa gttgtgcatt aaaccaaagt 8580
 tggcactactg gaagtgttta tatcaagttc catttggtc ctgatggaca aaaaatagaa 8640
 atgccttctt atggagagta ttttctctt aaaaaattaa aaaggtaat tttttgact 8700
 aaaaaaaaa aaaaaaaaa 8718

<210> 32

<211> 403

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 32

Met Thr Ala Ile Ile Lys Glu Ile Val Ser Arg Asn Lys Arg Arg Tyr

1 5 10 15

Gln Glu Asp Gly Phe Asp Leu Asp Leu Thr Tyr Ile Tyr Pro Asn Ile

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

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

Phe Leu Lys Ala Gln Glu Ala Leu Asp Phe Tyr Gly Glu Val Arg Thr
 145 150 155 160
 Arg Asp Lys Lys Gly Val Thr Ile Pro Ser Gln Arg Arg Tyr Val Tyr
 165 170 175
 Tyr Tyr Ser Tyr Leu Leu Lys Asn His Leu Asp Tyr Arg Pro Val Ala
 180 185 190
 Leu Leu Phe His Lys Met Met Phe Glu Thr Ile Pro Met Phe Ser Gly
 195 200 205

Gly Thr Cys Asn Pro Gln Phe Val Val Cys Gln Leu Lys Val Lys Ile
 210 215 220
 Tyr Ser Ser Asn Ser Gly Pro Thr Arg Arg Glu Asp Lys Phe Met Tyr
 225 230 235 240
 Phe Glu Phe Pro Gln Pro Leu Pro Val Cys Gly Asp Ile Lys Val Glu
 245 250 255
 Phe Phe His Lys Gln Asn Lys Met Leu Lys Lys Asp Lys Met Phe His
 260 265 270

Phe Trp Val Asn Thr Phe Phe Ile Pro Gly Pro Glu Glu Thr Ser Glu
 275 280 285
 Lys Val Glu Asn Gly Ser Leu Cys Asp Gln Glu Ile Asp Ser Ile Cys
 290 295 300
 Ser Ile Glu Arg Ala Asp Asn Asp Lys Glu Tyr Leu Val Leu Thr Leu
 305 310 315 320
 Thr Lys Asn Asp Leu Asp Lys Ala Asn Lys Asp Lys Ala Asn Arg Tyr
 325 330 335

Phe Ser Pro Asn Phe Lys Val Lys Leu Tyr Phe Thr Lys Thr Val Glu
 340 345 350
 Glu Pro Ser Asn Pro Glu Ala Ser Ser Ser Thr Ser Val Thr Pro Asp
 355 360 365
 Val Ser Asp Asn Glu Pro Asp His Tyr Arg Tyr Ser Asp Thr Thr Asp
 370 375 380
 Ser Asp Pro Glu Asn Glu Pro Phe Asp Glu Asp Gln His Thr Gln Ile
 385 390 395 400

Thr Lys Val

<210> 33

<211> 8718

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 33

cctccccctcg cccggcgcggtg tcccgtccgc ctctcgctcg cctccccct cccctcggtc	60
ttccgaggcg cccgggctcc cggcgcggtg gcggaggggg cgggcaggcc ggccggcggt	120
gatgtggcgg gactctttat gcgctgcggc aggatacgcg ctccggcgctg ggacgcgact	180
gcgctcagtt ctctctctc ggaagctgca gccatgatgg aagtttgaga gttgagccgc	240
tgtgaggcga ggccgggctc aggcgaggga gatgagagac ggccggcgcc gcggcccggg	300
gccccctca gcgcctgtga gcagccgcgg gggcagcgcc ctccggggagc cgcccgccct	360
gcggcgggcg cagcgcggtc gtttctcgcc ttctcttcgt cttttctaac cgtgcagcct	420
cttctcggc ttctctgaa aggggaagtg gaagccgtgg gctcgggcgg gagccggctg	480

aggcgcggcg gcggcggcgg cacctcccgc tcctggagcg ggggggagaa gcggcggcgg 540
 cggcgccgc gcgggtgca gctccaggga ggggtctga gtcgctgtc accatttcca 600
 gggctgggaa cggcgagag ttggtctctc cccttctact gcctccaaca cggcgcggc 660
 ggcgcggcga catccaggga cccgggcccgg ttttaaacct cccgtccgcc gccgccgcac 720

ccccgtggc cggggtccg gaggcgcgcg gcggaggcag ccgttcggag gattattcgt 780
 ctctcccca ttccgtgcc gccgtgccca ggcctctggc tgctaggag aagcaggccc 840
 agtcgtgca accatccagc agccgccga gcagccatta cccggctgcg gtccagagcc 900
 aagcgcggc agagcaggg gcacagcta ccgccaagtc cagagccatt tccatctgc 960
 agaagaagcc ccgccaccag cagcttctgc catctctctc ctctttttc ttcagccaca 1020
 ggctcccaga catgacagcc atcatcaaag agatcgtag cagaaacaaa aggagatc 1080
 aagaggatgg attcgactta gacttgacct atatttatcc aaacattatt gctatgggat 1140

ttctgcaga aagacttgaa ggcgtataca ggaacaatat tgatgatgta gtaaggtttt 1200
 tggattcaaa gcataaaaac cattacaaga tataaatct ttgtgctgaa agacattatg 1260
 acaccgcaa atttaattgc agagttgcac aatatcttt tgaagaccat aaccaccac 1320
 agctagaact tatcaaaccc ttttgtgaag atcttgacca atggctaagt gaagatgaca 1380
 atcatgttg agcaattcac tgtaaagctg gaaaggagc aactggtgta atgatatgtg 1440
 catatttatt acatcggggc aaatttttaa aggacacaaga ggccctagat ttctatgggg 1500
 aagtaaggac cagagacaaa aaggagtaa ctattcccag tcagaggcgc tatgtgtatt 1560

attatagcta cctgttaaag aatcatctgg attatagacc agtggcactg ttgtttcaca 1620
 agatgatgtt tgaacttatt ccaatgttca gtggcggaac ttgcaatcct cagtttgttg 1680
 tctgccagct aaaggtgaag atatatctt ccaattcagg acccacacga cgggaagaca 1740
 agttcatgta ctttgagttc cctcagccgt tacctgtgtg tggatgatac aaagtagagt 1800
 tcttcacaa acagaacaag atgctaaaaa aggacaaaat gtttcacttt tgggtaata 1860
 cattcttcat accaggacca gaggaacct cagaaaaagt agaaaatgga agtctatgtg 1920
 atcaagaaat cgatagcatt tgcagtatag agcgtgcaga taatgacaag gaatatctag 1980

tacttacttt aacaaaaaat gatcttgaca aagcaataa agacaaagcc aaccgatact 2040
 ttttccaaa ttttaagggtg aagctgtact tcacaaaaac agtagaggag ccgtcaaate 2100
 cagaggctag cagttcaact tctgtaacac cagatgttag tgacaatgaa cctgatcatt 2160
 atagatatc tgacaccact gactctgac cagagaatga accttttgat gaagatcagc 2220
 atacacaaat tacaaaagtc tgaatttttt ttatcaaga gggataaaac accatgaaaa 2280
 taaacttgaa taaactgaaa atggaccttt ttttttttaa tggcaatagg acattgtgtc 2340

agattaccag ttataggaac aattctcttt tctgaccaa tcttgtttta ccctatacat	2400
ccacagggtt ttgacacttg ttgtccagtt gaaaaaaggt tgtgtagctg tgtcatgtat	2460
ataccttttt gtgtcaaaag gacattttaa attcaattag gattaataaa gatggcactt	2520
tcccgtttta ttccagtttt ataaaaagtg gagacagact gatgtgtata cgtaggaatt	2580
ttttcctttt gtgttctgtc accaactgaa gtggctaaag agctttgtga tatactgggt	2640
cacatcctac ccttttgac ttgtggcaac agataagttt gcagttggct aagagaggtt	2700
tccgaagggt ttigtacat tctaatacat gtattcgggt taggggaatg gagggaatgc	2760
tcagaaagga aataatttta tgcctggactc tggaccatat accatctcca gctatttaca	2820
cacacctttc ttiagcatgc tacagttatt aatctggaca ttcgaggaat tggccgctgt	2880
cactgcttgt tgtttgcga tttttttta aagcatattg gtgctagaaa aggcagctaa	2940
aggaagttaa tctgtattgg ggtacaggaa tgaaccttct gcaacatctt aagatccaca	3000
aatgaaggga tataaaaaata atgtcatagg taagaaacac agcaacaatg acttaacat	3060
ataaatgtgg aggctatcaa caaagaatgg gcttgaacaa ttataaaaaat tgacaatgat	3120
ttattaaata tgttttctca attgtaacga cttctccatc tctgtgtaa tcaaggccag	3180
tgctaaaatt cagatgctgt tagtacctac atcagtcaac aacttacact tattttacta	3240
gttttcaatc ataatacctg ctgtggatgc ttcattgtgt gctgcaagc ttcttttttc	3300
tcattaaata taaaatatat tgtaatgctg cacagaaatt ttcaatttga gattctacag	3360
taagcgtttt ttttcttga agatttatga tgcacttatt caatagctgt cagccgttcc	3420
accttttga ccttacacat tctattacaa tgaattttgc agttttgcac atttttttaa	3480
tgtcattaac tgttagggaa ttttacttga atactgaata catataatgt ttatattaaa	3540
aaggacattt gtgttaaaaa ggaaattaga gttgcagtaa actttcaatg ctgcacaaa	3600
aaaaaagaca tttagttttt cagtagaaat tgtctacat gtgctttatt gatttgctat	3660
tgaaagaata gggttttttt ttttttttt ttttttttt ttaaagtgc agtgttgaat	3720
catttcttca tagtgctccc ccgagttggg actagggtt caatttact tcttaaaaaa	3780
aatcatcata tatttgatat gccagactg catagattt taagcggagt acaactacta	3840
ttgtaaagct aatgtgaaga tattattaaa aaggtttttt tttccagaaa ttgggtgtct	3900
tcaaattata ccttcacctt gacatttgaa tatccagcca tttgtttct taatgttata	3960
aaattccatt ttcaataact tattgggtgt gaaattgttc actagctgtg gtctgaccta	4020
gttaatttac aaatacagat tgaataggac ctactagagc agcatttata gagtttgatg	4080

gcaaatagat taggcagaac ttcatctaaa atattcttag taaataatgt tgacacgttt 4140

tccatacctt gtcagtttca ttcaacaatt tttaaatfff taacaaagct cttaggatff 4200

acacatttat atttaaacat tgatatatag agtattgatt gattgctcat aagttaaatt 4260

ggtaaagtta gagacaacta ttctaacacc tcaccattga aatttatafg ccacctgtc 4320

tttcataaaa gctgaaaatt gttacctaaa atgaaaatca acttcatgtt ttgaagatag 4380

ttataaatat tgttctttgt tacaatttcg ggccaccgat attaaaacgt aactttattg 4440

ttccaatatg taacatggag ggccagggtca taaataatga cattataatg ggcttttgca 4500

ctgttattat ttttctttg gaatgtgaag gtcgtaatga gggttttgat ttgaaatgtt 4560

tcaatgtttt tgagaagcct tgcttacatt ttatgggtga gtcattggaa atggaaaaat 4620

ggcattatat atattatata tataaatata tattatacat actctcctta ctttatttca 4680

gttaccatcc ccatagaatt tgacaagaat tgctatgact gaaaggtttt cgagtcttaa 4740

ttaaaacttt atttatggca gtattcataa ttagcctgaa atgcattctg taggtaatct 4800

ctgagtttct ggaatatfff cttagacttt ttggatgtgc agcagcttac atgtctgaag 4860

ttacttgaag gcatcacttt taagaaagct tacagtggg cctgtacca tcccaagtcc 4920

ttttagctc ctctgaaca tgtttgcat acttttaaaa gggtagtga ataaatagca 4980

tcaccattct ttgctgtggc acaggttata aacttaagtg gagtttaccg gcagcatcaa 5040

atgtttcagc tttaaaaaat aaaagtaggg tacaagtta atgtttagtt ctagaaattt 5100

tgtgcaatat gttcataacg atggctgtgg ttgccacaaa gtgcctcgtt tacctttaa 5160

tactgttaat gtgtcatgca tgcagatgga aggggtggaa ctgtgcacta aagtgggggc 5220

tttaactgta gtatttgga gagttgcctt ctacctgcca gttcaaaagt tcaacctgtt 5280

ttcatataga atatataac taaaaaattt cagtctgtta aacagcctta ctctgattca 5340

gcctcttcag atactcttgt gctgtgcagc agtggctctg tgtgtaaag ctatgcactg 5400

aggatacaca aaaatacaca tatgatgtgt acaggataat gcctcatccc aatcagatgt 5460

ccatttgta ttgtgtttgt taacaacct ttatctctta gtgttataaa ctccacttaa 5520

aactgattaa agtctcattc ttgtcattgt gtgggtgttt tattaaatga gagtttataa 5580

ttcaaattgc ttaagtccat tgaagtttta attaatgggc agccaaatgt gaatacaaag 5640

ttttcagttt tttttttcc tgcgtctctt caaagcctac tgtttaaaaa aaaaaaaaaa 5700

aaaaaacatg gcctgagagt agagtatctg tctactcatg ttttaattaag gaaaaacact 5760

tatttttagg gctttagica tcaattcata aattgtataa gcacattaaa tagcgttcta 5820

gtcctgaaaa agtccaagat tcttagaaaa ttgtgcataat ttttattatg acagatgttt 5880

gaagataatt cccagaatg gatttgatac tttagatttc aattttgtgg cttttgtcta 5940

ttattctgta ctctgccatc agcatatgga aagcttcatt tactcatcat gactttgtgcc	6000
atataaaat tgatatttcg gaatagtcta aaggactttt tgtacttgaa tttaatcatg	6060
ttgtttctaa tattcttaaa agcttgaaga ctaaagcata tcctttcaac aaagcatagt	6120
aaggtataaa gaaagtgtag ttgttacaag tgttaaaaaa ataaagtaga caatgttaca	6180
gtgggactta ttatttcaag ttacattttt ctccatgtaa ttttttaaaa agtaaatgaa	6240
aaaatgtgca ataattgaaa atatgaagtg tatgtgtaca cacattttat ttttcggat	6300
cttgggtata cgtatgggtg aaaactatac tggagtctaa aagtattcta attataaga	6360
agacattttg gtgatgtttg aaaaatagaa atgtgctagt ttgtttttta tatcatgtcc	6420
tttgtacgtt gtaatatgag ctggcttggg tcagtaaatg ccatcaccat ttccattgag	6480
aattttaaac tcaccagtgt ttaatatgca ggcttccaaa ggcttatgaa aaaaatcaag	6540
acccttaaat ctagttaatt tgctgctaac atgaaactct ttggttcttt tatttttgcc	6600
agataattag acacacatct aaagcttagt cttaaatggc ttaagtgtag ctattgatta	6660
gtgctgttgc tagttcagaa agaaatgttt gtgaatggaa acaagaatat tcagtccaaa	6720
ctgtttgaag gacagtacct gaaaaccagg aaacaggata atggaaaaag tcttttaaa	6780
atgaaatgtt ggagccaact ttcttataga attaatgtta tgtggctata gaaagcctaa	6840
tgattgttgc ttatttttga gagcatatta ttcttttatg accataatct tgctgttttt	6900
ccatcttcca aaagatcttc cttctaatat gtatatcaga atgtgggtag ccagtccagac	6960
aaattcatat tggttggtag ctttaaaaag ttgtaatgt gaagacagga aaggacaaaa	7020
tagtttgctt tggttggtagt actctggttg ttaagctagg tattttgaga ctacttcccc	7080
atcacaacaa caataaaata atcactcata atcctatcac ctggagacat agccatcggt	7140
aatatgttag tgactataca atcatgtttt ctctgtata tccatgtata ttcttttaaaa	7200
atgaaattta tactgtacct gatctcaaag ctttttagct tagtatatct gtcattgaatt	7260
tgtaggatgt tccattgcat cagaaaacgg acagtgattt gattactttc taatgccaca	7320
gatgcagatt acatgtagtt attgagaatc ctttcgaatt cagtggctta atcatgaatg	7380
tctaaatatt gttgacatta ggatgataca tgtaaattaa agttacattt gtttagcata	7440
gacaagctta acattgtaga tgtttctctt caaaaatcat cttaaacatt tgcatttgga	7500
attgtgttaa atagaatgtg tgaaacactg tattagttaa cttcatcacc ttctacttc	7560
cttatagttt gaacttttca gttttttag ttcccaacaa gttgctcaat ttagagcaaa	7620
ttaatttaac acctgccaaa aaaaggctgc tgttggtta tcagttgtct ttaaattcaa	7680
atgctcatgt gacttttacc acatcaaaaa atatttcatt aatgattcac ctttagctct	7740
gaaaattacc gcgttttagta attatagtgg gcttataaaa acatgcaact ctttttgata	7800

gttatttgag aattttggtg aaaaatattt agctgagggc agtatagaac ttataaacca 7860

atatattgat atttttaaaa catttttaca tataagtaaa ctgccatctt tgagcataac 7920

tacatttaaa aataaagctg catattttta aatcaagtgt ttaacaagaa tttatatattt 7980

ttatttttta aaattaaaaa taatttataat ttctctgtgt gcatgaggat tctcatctgt 8040

gcttataatg gttagagatt ttatttgtgt ggaatgaagt gaggcttgta gtcagtgttc 8100

tagtgtttca gtttgccaag tctgtttact gcagtgaat tcatcaaag tttcagtgtg 8160

gttttctgta gcctatcatt tactggctat ttttttatgt acacctttag gattttctgc 8220

ctactctatc cagtgttcca aatgatatcc tacattttac aaatgccctt tcagtttcta 8280

ttttcttttt ccattaaatt gccctcatgt cctaattgtgc agtttgtaag tgtgtgtgtg 8340

tgtgtctgtg tgtgtgtgaa ttgattttc aagagtgcta gacttccaat ttgagagatt 8400

aaataattta attcaggcaa acatttttca ttggaatttc acagttcatt gtaatgaaaa 8460

tgttaatcct ggatgacctt tgacatacag taatgaatct tggatattaa tgaatttgtt 8520

agtagcatct tgatgtgtgt tttaatgagt tttttcaaa gttgtgcatt aaaccaaagt 8580

tggcatactg gaagtgttta tatcaagttc catttggtta ctgatggaca aaaaatagaa 8640

atgccttcct atggagagta ttttccctt aaaaaattaa aaaggttaat tattttgact 8700

aaaaaaaaa aaaaaaaaa 8718

<210> 34

<211> 576

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 34

Leu Glu Arg Gly Gly Glu Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala

1 5 10 15

Ala Pro Gly Arg Gly Ser Glu Ser Pro Val Thr Ile Ser Arg Ala Gly

20 25 30

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

35 40 45

Arg Arg Arg Arg His Ile Gln Gly Pro Gly Pro Val Leu Asn Leu Pro

50 55 60

Ser Ala Ala Ala Ala Pro Pro Val Ala Arg Ala Pro Glu Ala Ala Gly

65				70				75				80			
Gly	Gly	Ser	Arg	Ser	Glu	Asp	Tyr	Ser	Ser	Ser	Pro	His	Ser	Ala	Ala
85				90				95							
Ala	Ala	Ala	Arg	Pro	Leu	Ala	Ala	Glu	Glu	Lys	Gln	Ala	Gln	Ser	Leu
100				105				110							
Gln	Pro	Ser	Ser	Ser	Arg	Arg	Ser	Ser	His	Tyr	Pro	Ala	Ala	Val	Gln
115				120				125							
Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Glu	Arg	Gly	Ala	Ser	Ala	Thr	Ala	Lys	Ser	Arg
130				135				140							
Ala	Ile	Ser	Ile	Leu	Gln	Lys	Lys	Pro	Arg	His	Gln	Gln	Leu	Leu	Pro
145				150				155				160			
Ser	Leu	Ser	Ser	Phe	Phe	Phe	Ser	His	Arg	Leu	Pro	Asp	Met	Thr	Ala
165				170				175							
Ile	Ile	Lys	Glu	Ile	Val	Ser	Arg	Asn	Lys	Arg	Arg	Tyr	Gln	Glu	Asp
180				185				190							
Gly	Phe	Asp	Leu	Asp	Leu	Thr	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Asn	Ile	Ile	Ala	Met
195				200				205							
Gly	Phe	Pro	Ala	Glu	Arg	Leu	Glu	Gly	Val	Tyr	Arg	Asn	Asn	Ile	Asp
210				215				220							
Asp	Val	Val	Arg	Phe	Leu	Asp	Ser	Lys	His	Lys	Asn	His	Tyr	Lys	Ile
225				230				235				240			
Tyr	Asn	Leu	Cys	Ala	Glu	Arg	His	Tyr	Asp	Thr	Ala	Lys	Phe	Asn	Cys
245				250				255							
Arg	Val	Ala	Gln	Tyr	Pro	Phe	Glu	Asp	His	Asn	Pro	Pro	Gln	Leu	Glu
260				265				270							
Leu	Ile	Lys	Pro	Phe	Cys	Glu	Asp	Leu	Asp	Gln	Trp	Leu	Ser	Glu	Asp
275				280				285							
Asp	Asn	His	Val	Ala	Ala	Ile	His	Cys	Lys	Ala	Gly	Lys	Gly	Arg	Thr
290				295				300							
Gly	Val	Met	Ile	Cys	Ala	Tyr	Leu	Leu	His	Arg	Gly	Lys	Phe	Leu	Lys
305				310				315				320			

Ala Gln Glu Ala Leu Asp Phe Tyr Gly Glu Val Arg Thr Arg Asp Lys
325 330 335

Lys Gly Val Thr Ile Pro Ser Gln Arg Arg Tyr Val Tyr Tyr Tyr Ser
340 345 350

Tyr Leu Leu Lys Asn His Leu Asp Tyr Arg Pro Val Ala Leu Leu Phe
355 360 365

His Lys Met Met Phe Glu Thr Ile Pro Met Phe Ser Gly Gly Thr Cys
370 375 380

Asn Pro Gln Phe Val Val Cys Gln Leu Lys Val Lys Ile Tyr Ser Ser
385 390 395 400

Asn Ser Gly Pro Thr Arg Arg Glu Asp Lys Phe Met Tyr Phe Glu Phe
405 410 415

Pro Gln Pro Leu Pro Val Cys Gly Asp Ile Lys Val Glu Phe Phe His
420 425 430

Lys Gln Asn Lys Met Leu Lys Lys Asp Lys Met Phe His Phe Trp Val
435 440 445

Asn Thr Phe Phe Ile Pro Gly Pro Glu Glu Thr Ser Glu Lys Val Glu
450 455 460

Asn Gly Ser Leu Cys Asp Gln Glu Ile Asp Ser Ile Cys Ser Ile Glu
465 470 475 480

Arg Ala Asp Asn Asp Lys Glu Tyr Leu Val Leu Thr Leu Thr Lys Asn
485 490 495

Asp Leu Asp Lys Ala Asn Lys Asp Lys Ala Asn Arg Tyr Phe Ser Pro
500 505 510

Asn Phe Lys Val Lys Leu Tyr Phe Thr Lys Thr Val Glu Glu Pro Ser
515 520 525

Asn Pro Glu Ala Ser Ser Ser Thr Ser Val Thr Pro Asp Val Ser Asp
530 535 540

Asn Glu Pro Asp His Tyr Arg Tyr Ser Asp Thr Thr Asp Ser Asp Pro
545 550 555 560

Glu Asn Glu Pro Phe Asp Glu Asp Gln His Thr Gln Ile Thr Lys Val

565	570	575	
<210>	35		
<211>	8833		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polymer		
<400>	35		
cctccctcg cccggcgcg tcccgctcgc ctctcgctcg cctccgcct cccctcggtc		60	
ttccgaggcg cccgggctcc cggcgcgggc gcggaggggg cgggcaggcc ggcgggcggt		120	
gatgtggcgg gactctttat gcgctgcggc aggatacgcg ctcggcgctg ggacgcgact		180	
gcgctcagtt ctctctctc ggaagctgca gccatgatgg aagtttgaga gttgagccgc		240	
tgtgaggcga ggccgggctc aggcgaggga gatgagagac ggcggcggcc gcggcccga		300	
gccccctctca gcgctgtga gcagccgcgg gggcagcgcc ctcggggagc cggccggcct		360	
gcggcgggcg cagcgggcgc gtttctcgcc tcctcttctg cttttctaac cgtgcagcct		420	
cttctcggc ttctcctgaa aggggaagtg gaagccgtgg gctcgggcgg gagccggctg		480	
aggcgggcg gcggcgggc cactcccg ccttgagcg ggggggagaa gcggcgggcg		540	
cggcgggcgc ggcggtgca gtcacaggga ggggtctga gtcgcctgic accatttcca		600	
gggctgggaa cgccgagag ttggtctctc cccttctact gcctccaaca cggcggcggc		660	
ggcggcggca catccaggga cccgggccc ttttaaacct cccgtccgc gccgcccac		720	
ccccctggc cgggctccg gaggccgcc gcggaggcag ccgttcggag gattattcgt		780	
cttctccca ttccgtgcc gccgtgcca ggctctggc tgcaggag aagcaggccc		840	
agtcgtgca accatccagc agcccccga gcagccatta cccggctgcg gtccagagcc		900	
aagcgggcgc agagcagggg gcatcagcta ccgccaagtc cagagccatt tccatcctgc		960	
agaagaagcc ccgccaccag cagcttctgc catctctctc ctctttttc ttcagccaca		1020	
ggctcccaga catgacagcc atcatcaaag agatcgtag cagaacaaa aggagatc		1080	
aagaggatgg attcgactta gacttgacct atatttatcc aaacattatt gctatgggat		1140	
ttctgcaga aagacttgaa ggcgtataca ggaacaatat tgatgatgta gtaagtgtg		1200	
ctgaaagaca ttatgacacc gccaaattta attgcagagt tgcacaatat cttttgaag		1260	
accataacc accacagcta gaactatca aacccttttg tgaagatctt gaccaatggc		1320	
taagtgaaga tgacaatcat gttgcagca ttcactgtaa agctggaaag ggacgaactg		1380	
gtgtaatgat atgtgcatat ttattacatc ggggcaaatt tttaaaggca caagaggccc		1440	

tagatttcta tggggaagta aggaccagag acaaaaaggc agatcctaca ggaggtattc	1500
cagataaagg cattattgtc ataggagatg gcagctccat ggatgttatt gccccttaag	1560
accttccagt gggacaagat gtataggtgg aagacagtga tattgatgat cctgaccttg	1620
tagaggccaa ggctaaagga gtaactattc ccagtcagag gcgctatgtg tattattata	1680
gctacctgtt aaagaatcat ctggattata gaccagtggc actgttggtt cacaagatga	1740
tgtttgaaac tattccaatg ttcagtggcg gaacttgcaa tcttcagttt gtggtctgcc	1800
agctaaaggt gaagatatat tcttccaatt caggaccac acgacgggaa gacaagttca	1860
tgtactttga gttccctcag cegttacctg tgtgtggtga tatcaaagta gagttcttcc	1920
acaaacagaa caagatgcta aaaaaggaca aaatgtttca cttttgggta aatacattct	1980
tcataccagg accagaggaa acctcagaaa aagtagaaaa tggaagtcta tgtgatcaag	2040
aaatcgatag catttgcagt atagagcgtg cagataatga caaggaatat ctagtactta	2100
ctttaacaaa aaatgatctt gacaaagcaa ataaagacaa agccaaccga tacttttctc	2160
caaattttaa ggtgaagctg tacttcacaa aaacagtaga ggagccgtca aatccagagg	2220
ctagcagttc aacttctgta acaccagatg ttagtgacaa tgaacctgat cattatagat	2280
attctgacac cactgactct gatccagaga atgaaccttt tgatgaagat cagcatcac	2340
aaattacaaa agtctgaatt tttttttatc aagagggata aaacaccatg aaaataaact	2400
tgaataaact gaaaatggac cttttttttt ttaatggcaa taggacattg tgtcagatta	2460
ccagttatag gaacaattct cttttcctga ccaatcttgt tttacctat acatccacag	2520
ggttttgaca cttgttgcc agttgaaaaa aggttgtgta gctgtgtcat gtatatacct	2580
ttttgtgtca aaaggacatt taaaattcaa ttaggattaa taaagatggc actttcccgt	2640
tttattccag tttataaaa agtggagaca gactgatgtg tatacgtagg aattttttcc	2700
ttttgtgttc tgtcaccaac tgaagtggct aaagagcttt gtgatatact ggttcacatc	2760
ctaccccttt gcacttgtgg caacagataa gtttgagtt ggctaagaga ggtttccgaa	2820
gggttttgct acattctaata gcatgtattc gggttagggg aatggaggga atgctcagaa	2880
aggaaataat tttatgctgg actctggacc atataccatc tccagctatt tacacacacc	2940
tttctttagc atgctacagt tattaatctg gacattcgag gaattggccg ctgtcactgc	3000
ttgtgtttt cgcatttttt tttaaagcat attggtgcta gaaaaggcag cttaaaggaag	3060
tgaatctgta ttgggttaca ggaatgaacc ttctgcaaca tcttaagatc cacaatgaa	3120
gggatataaa aataatgtca taggtaagaa acacagcaac aatgacttaa ccatataaat	3180
gtggaggcta tcaacaaga atgggcttga aacattataa aaattgacaa tgatttatta	3240
aatatgtttt ctcaattgta acgacttctc catctcctgt gtaatcaagg ccagtgtctaa	3300

aattcagatg ctgttagtac ctacatcagt caacaactta cacttatttt actagttttc	3360
aatcataata cctgctgtgg atgcttcatg tgctgcctgc aagcttcttt ttctcatta	3420
aatataaaat attttgtaat gctgcacaga aattttcaat ttgagattct acagtaagcg	3480
ttttttttct ttgaagattt atgatgcaact tattcaatag ctgtcagccg ttccaccctt	3540
ttgaccttac acattctatt acaatgaatt ttgcagtttt gcacattttt taaatgtcat	3600
taactgttag ggaattttac ttgaatactg aatacatata atgtttatat taaaaaggac	3660
atttgtgtta aaaaggaaat tagagttgca gtaaactttc aatgctgcac aaaaaaaaa	3720
gacatttgat ttttcagtag aaattgtcct acatgtgctt tattgatttg ctattgaaag	3780
aatagggttt tttttttttt tttttttttt ttttttaaat gtgcagtgtt gaatcatttc	3840
ttcatagtgc tccccgagt tgggactagg gcttcaattt cacttcttaa aaaaaatcat	3900
catatatttg atatgccag actgcatacg attttaagcg gagtacaact actattgtaa	3960
agctaagtgt aagatattat taaaaagggt tttttttcca gaaatttggt gtcttcaaat	4020
tataccttca ccttgacatt tgaatatcca gccatttgtt ttcttaattg tataaaattc	4080
cattttcaat aacttattgg tgctgaaatt gttcactagc tgtggtctga cctagttaat	4140
ttacaataac agattgaata ggacctacta gacgagcatt tatagagttt gatggcaaat	4200
agattaggca gaacttcac taaaatattc ttagtaaata atgttgacac gttttccata	4260
cctgtgcagt ttcatccaac aatttttaaa tttttaacaa agctcttagg atttacacat	4320
ttatatattaa acattgatat atagagtatt gattgattgc tcataagtta aattggtaaa	4380
gttagagaca actattctaa cacctacca ttgaaattta tatgccacct tgtctttcat	4440
aaaagctgaa aattgttacc taaaatgaaa atcaacttca tgttttgaag atagttataa	4500
atattgttct ttgttacaat ttccggcacc gcatattaaa acgtaacttt attgttccaa	4560
tatgtaacat ggagggccag gtcataaata atgacattat aatgggcttt tgcactgtta	4620
ttatttttcc ttiggaatgt gaaggctctga atgagggttt tgattttgaa tgtttcaatg	4680
tttttgagaa gccttgctta ctttttatgg ttagtgcatt ggaaatggaa aaatggcatt	4740
atatatatta tatatataaa tatatattat acatactctc cttactttat ttcagttacc	4800
atcccatag aatttgacaa gaattgctat gactgaaagg ttttcgagtc ctaattaaaa	4860
ctttatttat ggcagtattc ataattagcc tgaatgcat tctgtaggta atctctgagt	4920
ttctggaata ttttcttaga ctttttgat gtgcagcagc ttacatgtct gaagttaactt	4980
gaaggcatca cttttaagaa agcttacagt tgggccctgt accatcccaa gtcctttgta	5040
gtcctctttg aacatgtttg ccatactttt aaaagggtag ttgaataaat agcatcacca	5100
ttctttgctg tggcacaggt tataaactta agtggagttt accggcagca tcaaatgttt	5160

cagctttaa aaataaaagt agggatacaag tttaatgttt agttctagaa attttgtgca	5220
atatgttcat aacgatggct gtggttgcca caaagtgcct cgtttacctt taaatactgt	5280
taatgtgtca tgcatacaga tggaaggggt ggaactgtgc actaaagtgg gggctttaac	5340
tgtagtattt ggcagagttg ctttctacct gccagtcca aagtccaacc tgtttcata	5400
tagaatatat atactaaaaa atttcagtct gttaaacagc cttactctga ttcagcctct	5460
tcagatactc ttgtgctgtg cagcagtggc tctgtgtgta aatgctatgc actgaggata	5520
cacaaaaata ccaatatgat gtgtacagga taatgcctca tccaatcag atgtccattt	5580
gttatttgtt ttgttaacaa ccttttatct cttagtgtta taaactccac ttaaaactga	5640
ttaaagtctc attcttgta ttgtgtgggt gttttattaa atgagagttt ataaticaaa	5700
ttgcttaagt ccattgaagt ttttaattaat gggcagccaa atgtgaatac aaagttttca	5760
gtttttttt ttctgtgtt ctttcaaagc ctactgttta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	5820
catggcctga gagtagagta tctgtctact catgtttaat taaggaaaaa cacttatatt	5880
tagggcttta gtcatactt cataaattgt ataagcacat taaatagcgt tctagtcctg	5940
aaaaagtcca agattcttag aaaattgtgc atatttttat tatgacagat gtttgaagat	6000
aattccccag aatggatttg atactttaga ttcaatttt gtggcttttg tctattattc	6060
tgtactctgc catcagcata tggaaagctt catttactca tcatgacttg tgccatataa	6120
aaattgatat ttcggaatag tctaaaggac tttttgtact tgaatttaat catgttgttt	6180
ctaataattt taaaagcttg aagactaaag catatccttt caacaaagca tagtaaggta	6240
ataagaaagt gtagtttgta caagtgttaa aaaaataaag tagacaatgt tacagtggga	6300
cttattattt caagtttaca ttttctccat gtaatttttt aaaaagtaaa tgaaaaaatg	6360
tgcaataatg taaaatafga agtgtatgtg tacacacatt ttatttttcg gtatcttggg	6420
tatacgtatg gttgaaaact atactggagt ctaaaagtat tctaatttat aagaagacat	6480
tttggatgat ttgaaaaat agaaatgtgc tagttttgtt tttatatcat gtcctttgta	6540
cgttgtaata tgagctggct tggttcagta aatgccatca ccatttccat tgagaattta	6600
aaactcacca gtgtttaata tgcaggcttc caaaggctta tgaaaaaaat caagaccctt	6660
aatctagtt aatttgcgc taacatgaaa ctctttgggt cttttatttt tgccagataa	6720
ttagacacac atctaaagct tagtcttaaa tggcttaagt gtagctattg attagtgtg	6780
ttgctagttc agaaagaaat gtttgtgaat ggaacaaga atattcagtc caaactgttg	6840
taaggacagt acctgaaaac caggaaacag gataatggaa aaagtctttt aaagatgaaa	6900

tggtggagcc aactttctta tagaattaat tgtatgtggc tatagaaagc ctaatgattg	6960
ttgcttattt ttgagagcat attattcttt tatgaccata atcttgctgt ttttccatct	7020
tccaaaagat cttccttcta atatgtatat cagaatgtgg gtagccagtc agacaaattc	7080
atattggttg gtagctttaa aaagtttgta atgtgaagac aggaaaggac aaaatagttt	7140
gctttggtgg tagtactctg gttgttaagc taggtatfff gagactactt ccccatcaca	7200
acaacaataa aataatcact cataatccta tcacctggag acatagccat cgttaatatg	7260
ttagtgacta tacaatcatg ttttcttcig tatatccatg tatattcttt aaaaatgaaa	7320
tttatactgt accgatctc aaagcttttt agcttagtat atctgtcatg aattttagg	7380
atgttccatt gcatcagaaa acggacagtg atttgattac tttctaagc cacagatgca	7440
gattacatgt agttattgag aatcctttcg aattcagtggt cttaatcatg aatgtctaaa	7500
tattgttgac attaggatga tacatgtaaa ttaaagttac atttgtttag catagacaag	7560
cttaacattg tagatgtttc tcttcaaaaa tcatcttaaa catttgcatt tggaaattgtg	7620
ttaaatagaa tgtgtgaaac actgtattag taaacttcat cacctttcta cttccttata	7680
gtttgaactt ttcagttttt gtagttccca aacagttgct caatttagag caaattaatt	7740
taacacctgc caaaaaagg ctgctgttgg cttatcagtt gtccttaaat tcaaatgctc	7800
atgtgacttt tatcacatca aaaaatattt cattaatgat tcacctttag ctctgaaaat	7860
taccgcgttt agtaattata gtgggccttat aaaaacatgc aactcttttt gatagttatt	7920
tgagaatfff ggtagaaaat atttagctga gggcagatata gaacttataa accaatatat	7980
tgatatffff aaaacatttt tacatataag taaactgcca tctttgagca taactacatt	8040
taaaaataaa gctgcatatt tttaaatcaa gtgtttaaca agaatttata ttttttattt	8100
tttaaaatta aaaataattt atatttcctc tgttgcata gaattctcat ctgtgcttat	8160
aatggttaga gattttattt gtgtggaatg aagtgaggct ttagtcatg gttctagtgt	8220
ttcagtttgc caagtctgtt tactgcagtg aaattcatca aatgtttcag tgtggttttc	8280
tgtagcctat catttactgg ctattttttt atgtacacct ttaggatttt ctgcctactc	8340
tatccagttg tccaaatgat atcctacatt ttacaaatgc cctttcagtt tctattttct	8400
ttttccatta aattgccctc atgtcctaaf gtgcagtttg taagtgtgtg tgtgtgtgtc	8460
tgtgtgtgtg tgaatttgat tttcaagagt gctagacttc caatttgaga gattaaataa	8520
tttaattcag gcaaacattt ttcatggaa tttcacagtt cattgtaatg aaaatgttaa	8580
tcctggatga cctttgacat acagttaatga atcttgata ttaatgaatt tgttagtagc	8640
atcttgatgt gtgttttaaf gagttatttt caaagttgtg cattaaacca aagttggcat	8700
actggaagtg tttatatcaa gttccatttg gctactgatg gacaaaaat agaaatgcct	8760

tcctatggag agtatttttc ctttaaaaaa ttaaaaaggt taattatttt gactaaaaaa 8820

aaaaaaaaaa aaa 8833

<210> 36

<211> 206

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 36

Met Met Phe Glu Thr Ile Pro Met Phe Ser Gly Gly Thr Cys Asn Pro

1 5 10 15
Gln Phe Val Val Cys Gln Leu Lys Val Lys Ile Tyr Ser Ser Asn Ser

20 25 30
Gly Pro Thr Arg Arg Glu Asp Lys Phe Met Tyr Phe Glu Phe Pro Gln

35 40 45
Pro Leu Pro Val Cys Gly Asp Ile Lys Val Glu Phe Phe His Lys Gln

50 55 60
Asn Lys Met Leu Lys Lys Asp Lys Met Phe His Phe Trp Val Asn Thr

65 70 75 80
Phe Phe Ile Pro Gly Pro Glu Glu Thr Ser Glu Lys Val Glu Asn Gly

85 90 95
Ser Leu Cys Asp Gln Glu Ile Asp Ser Ile Cys Ser Ile Glu Arg Ala

100 105 110
Asp Asn Asp Lys Glu Tyr Leu Val Leu Thr Leu Thr Lys Asn Asp Leu

115 120 125
Asp Lys Ala Asn Lys Asp Lys Ala Asn Arg Tyr Phe Ser Pro Asn Phe

130 135 140
Lys Val Lys Leu Tyr Phe Thr Lys Thr Val Glu Glu Pro Ser Asn Pro

145 150 155 160
Glu Ala Ser Ser Ser Thr Ser Val Thr Pro Asp Val Ser Asp Asn Glu

165 170 175
Pro Asp His Tyr Arg Tyr Ser Asp Thr Thr Asp Ser Asp Pro Glu Asn

180 185 190

Glu Pro Phe Asp Glu Asp Gln His Thr Gln Ile Thr Lys Val

195	200	205	
<210>	37		
<211>	9796		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	Synthetic Polymer		
<400>	37		
ggcagtgcca	gcggcgagag	cttgggcggc	cgccgccgcc
tcctcgcgag	cgccgcgcgc	60	
ccgggtcccg	ctcgcattga	agtcacgtcc	gccccctcgg
cgcgggccgcc	ccgagacgcc	120	
ggccccgctg	agtgatgaga	acagacgtca	aactgcctta
tgaatattga	tcgggaggct	180	
aggctgcttt	cgtagagaag	cagaaggaag	caagatggct
gccctttagg	atttgtaga	240	
aaggagaccc	gactgcaact	gctggattgc	tgcaaggctg
agggacgaga	acgaggctgg	300	
caaacattca	gcagcacacc	ctctcaagat	tgtttacttg
cctttgctcc	tggtgagtta	360	
caacgcttgg	aagcaggaga	tgggctcagc	agcagccaat
aggacatgat	ccaggaagag	420	
cagtaaggga	ctgagctgct	gaattcaact	agagggcagc
cttgtggatg	gccccgaagc	480	
aagcctgatg	gaacaggata	gaaccaacca	tggtgagggc
aacagactaa	gtccattcct	540	
gataccatca	cctcccat	gccagacaga	acctctggct
acaaagctcc	agaatggaag	600	
cccactgcct	gagagagctc	atccagaagt	aatggagac
accaagtggc	actctttcaa	660	
aagttattat	ggaataccct	gtatgaaggg	aagccagaat
agtcgtgtga	gtcctgactt	720	
tacacaagaa	agtagagggt	attccaagt	tttgcaaaat
ggaggaataa	aacgcacagt	780	
tagtgaacct	tctctctctg	ggctccttca	gatcaagaaa
ttgaacaag	accaaaaggc	840	
taatggagaa	agacgtaact	tcggggtaag	ccaagaaaga
aatccaggtg	aaagcagtca	900	
accaaatgtc	tccgatttga	gtgataagaa	agaatctgtg
agttctgtag	cccaagaaaa	960	
tgcagttaaa	gatttcacca	gtttttcaac	acataactgc
agtgggcctg	aaaatccaga	1020	
gcttcagatt	ctgaatgagc	aggaggggaa	aagtgcta
tacatgaca	agaacattgt	1080	
attacttaaa	aacaaggcag	tgctaatagcc	taatgggtgct
acagtttctg	cctcttcctg	1140	
ggaacacaca	catgggtgaac	tcctggaaaa	aacactgtct
caatattatc	cagattgtgt	1200	
ttccattgcg	gtgcagaaaa	ccacatctca	cataaatgcc
attaacagtc	aggctactaa	1260	
tgagttgtcc	tgtagatca	ctcaccatc	gcatactca
gggcagatca	attccgcaca	1320	
gacctctaac	ctcagctgc	ctccaaagcc	agctgcagtg
gtgagtgagg	cctgtgatgc	1380	

tgatgatgct gataatgcc a gtaaaactagc tgcaatgcta aatacctgtt cctttcagaa	1440
accagaacaa ctacaacaac aaaaatcagt ttttgagata tgcccatctc ctgcagaaaa	1500
taacatccag ggaaccacaa agctagcgtc tggatgaagaa ttctgttcag gttccagcag	1560
caatttgcaa gctcctgggtg gcagctctga acggtattta aaacaaaatg aaatgaatgg	1620
tgcttacttc aagcaaagct cagtgttcac taaggattcc ttttctgcc a ctaccacacc	1680
accaccacca tcacaattgc ttctttctcc cctcctcct cttccacagg ttcctcagct	1740
tccttcagaa ggaaaaagca ctctgaatgg tggagtitta gaagaacacc accactaccc	1800
caaccaaagt aacacaacac ttttaaggga agtgaataa gagggtaaac ctgaggcacc	1860
accttcccag agtcctaate catctacaca tgtatgcagc cttctccga tgctttctga	1920
aaggcctcag aataattgtg tgaacaggaa tgacatacag actgcaggga caatgactgt	1980
tccattgtgt tctgagaaaa caagaccaat gtccagaacac ctcaagcata accaccaat	2040
ttttggtagc agtggagagc tacaggacaa ctgccagcag ttgatgagaa acaaagagca	2100
agagattctg aagggtcgag acaaggagca aacacgagat cttgtgcccc caacacagca	2160
ctatctgaaa ccaggatgga ttgaattgaa ggccctcgt tttaccaag cggaatccca	2220
tctaaaacgt aatgaggcat cactgccatc aattcttcag tatcaacca atctctccaa	2280
tcaaagtacc tccaaacaat aactggaaa ttccaacatg cctggggggc tccaaggca	2340
agcttacacc cagaaaacaa cacagctgga gcacaagtca caaatgtacc aagttgaaat	2400
gaatcaaggg cagtcceaag gtacagtgga ccaacatctc cagttccaaa aaccctcaca	2460
ccagggtcac ttctccaaa cagaccattt accaaaagct catgtgcagt cactgtgtgg	2520
cactagattt catittcaac aaagagcaga ttcccaaact gaaaaactta tgtccccagt	2580
gttgaacag cacttgaatc aacaggcttc agagactgag ccattttcaa actcacact	2640
tttgcaacat aagcctcata aacaggcagc acaaacacaa ccatcccaga gttcacatct	2700
ccctcaaac cagcaacagc agcaaaaatt acaataaag aataaaggagg aaatactcca	2760
gacttttct ccccccaaa gcaacaatga tcagcaaaga gaaggatcat tctttggcca	2820
gactaaagtg gaagaatgtt ttcatgggtga aaatcagtat tcaaatcaa gcgagttcga	2880
gactcataat gtccaaatgg gactggagga agtacagaat ataaatcgta gaaattcccc	2940
ttatagttag accatgaaat caagtgcagt caaaatacag gtttcttgtt caaacaatac	3000
acacctagtt tcagagaata aagaacagac tacacatcct gaactttttg caggaaacaa	3060
gacccaaaac ttgcatcaca tgcaatattt tccaaataat gtgatccca agcaagatct	3120
tcttcacagg tgttttcaag aacaggagca gaagtcacaa caagcttcag ttctacaggg	3180

atataaaaat agaaaccaag atatgtcttg tcaacaagct gcgcaacttg ctacagcaaag	3240
gtacttgata cataaccatg caaatgtttt tcctgtgcct gaccagggag gaagtcacac	3300
tcagaccctt cccagagaag acactcaaaa gcatgctgct ctaaggtggc atctcttaca	3360
gaagcaagaa cagcagcaaa cacagcaacc ccaactgag tcttgccata gtcagatgca	3420
caggccaatt aaggtggaac ctggatgcaa gccacatgcc tgtatgcaca cagcaccacc	3480
agaaaacaaa acatggaaaa aggtactaa gcaagagaat ccactgcaa gctgtgataa	3540
tgtgcagcaa aagagcatca ttgagacat ggagcagcat ctgaagcagt ttcacgcaa	3600
gtcgttattt gaccataagg ctcttactct caaatcacag aagcaagtaa aagttgaaat	3660
gtcagggcca gtcacagttt tgactagaca aaccactgct gcagaacttg atagccacac	3720
cccagcttta gacgagcaaa caacttcttc agaaaagaca ccaacaaaa gaacagctgc	3780
ttctgttctc aataatttta tagagtcacc ttccaaatta ctagatactc ctataaaaaa	3840
tttatggat acacctgca agactcaata tgatttcca tcttgcatg gtgtagagca	3900
aattattgaa aaagatgaag gtccttttta taccatcta ggagcaggtc ctaatgtggc	3960
agctattaga gaaatcatgg aagaaaggtt tggacagaag ggtaaagcta ttaggatgta	4020
aagagtcac taaactggtt aagaaggcaa aagttctcag ggatgtccta ttgctaagt	4080
ggtggttcgc agaagcagca gtgaagagaa gctactgtgt ttggtgcggg agcgagctgg	4140
ccacacctgt gaggtgcag tgatttgtat tctcatctg gtgtgggaag gaatcccgt	4200
gtctctggtt gacaaactct actcggagct taccgagacg ctgaggaaat acggcacgt	4260
caccaatcgc cgggtgtgct tgaatgaaga gagaacttgc gcctgtcagg ggctggatcc	4320
agaaacctgt ggtgcctcct tctcttttgg ttgttcatgg agcatgtact acaatgatg	4380
taagtttgcc agaagcaaga tccaaggaa gttaagctg cttggggatg acccaaaaga	4440
ggaagagaaa ctggagtctc atttgcaaaa cctgtccact cttatggcac caacatataa	4500
gaaacttgca cctgatgcat ataataatca gattgaatat gaacacagag caccagagt	4560
ccgtctgggt ctgaaggaag gccgtccatt ctgaggggtc actgcatgtt tggacttctg	4620
tgctcatgcc cacagagact tgcacaacat gcagaatggc agcacattgg tatgactct	4680
cactagagaa gacaatcgag aatttgaggg aaaacctgag gatgagcagc ttcacgttct	4740
gcctttatac aaagtctctg acgtggatga gtttgggagt gtggaagctc agaggagaaa	4800
aaaacggagt ggtgccattc aggtactgag ttcttttcgg cgaaaagtca ggatgttagc	4860
agagccagtc aagacttgcc gacaaaggaa actagaagcc aagaaagctg cagctgaaaa	4920

gctttcctcc ctggagaaca gctcaataa aaatgaaaag gaaaagtcag ccccatcacg	4980
tacaaaacaa actgaaaacg caagccaggc taaacagttg gcagaacttt tgcgactttc	5040
aggaccagtc atgcagcagt cccagcagcc ccagcctcta cagaagcagc caccacagcc	5100
ccagcagcag cagagacccc agcagcagca gccacatcac cctcagacag agtctgtcaa	5160
ctcttattct gcttctggat ccaccaatcc atacatgaga cggcccaatc cagttagtcc	5220
ttatccaaac tcttcacaca cttcagatat ctatggaagc accagcccta tgaacttcta	5280
ttccacctca tctcaagctg caggttcata ttggaattct tctaatecca tgaaccttta	5340
ccctgggctt ttgaatcaga atacceata tccatcatat caatgcaatg gaaacctatc	5400
agtggaacac tgctcccat atctgggttc ctattctccc cagtctcagc cgatggatct	5460
gtataggtat ccaagccaag accctctgtc taagctcagt ctaccacca tccatacact	5520
ttaccagcca aggtttggaa atagccagag ttttacctt aaatacttag gttatggaaa	5580
ccaaaatatg caggagatg gtttcagcag ttgtaccatt agaccaaatg tacatcatgt	5640
agggaattg cctccttacc ccactcatga gatggatggc cacttcatgg gagccacctc	5700
tagattacca cccaatctga gcaatccaaa catggactat aaaaatgggtg aacatcattc	5760
accttctcac ataatccata actacagtgc agctccgggc atgttcaaca gctctcttca	5820
tgccctgcat ctccaaaaca aggagaatga catgctttcc cacacagcta atgggttacc	5880
aaagatgctt ccagctctta accatgatag aactgcttgt gtccaaggag gcttacacaa	5940
attaagtgat gctaattgtc aggaagaaagca gccattggca ctatgccagg gtgtggcttc	6000
tgggtgcagag gacaacgatg aggtctgttc agacagcgag cagagctttc tggatcctga	6060
cattggggga gtggccgtgg ctccaactca tgggtcaatt ctcatagagt gtgcaaagcg	6120
tgagctgcat gccacaaccc ctttaaagaa tccaatagg aatcacccca ccagatctc	6180
cctcgtcttt taccagcata agagcatgaa tgagccaaaa catggcttgg ctctttggga	6240
agccaaaatg gctgaaaaag cccgtgagaa agaggaagag tgtgaaaagt atggcccaga	6300
ctatgtgcct cagaaatccc atggcaaaaa agtgaaacgg gagcctgctg agccacatga	6360
aacttcagag ccacttacc tgcgtttcat caagtctctt gccgaaagga ccatgtccgt	6420
gaccacagac tccacagtaa ctacatctcc atatgccttc actcgggtca cagggcctta	6480
caacagatat atatgatata accccctttt gttggttacc tcaattgaaa agaccacaac	6540
caacctgtca gtagtatagt tctcatgacg tgggcagtgg ggaaaggta cagtattcat	6600
gacaaatgtg gtgggaaaaa cctcagctca ccagcaacaa aagaggttat ctaccatag	6660
cacttaattt tcaactggctc ccaagtgggtc acagatggca tctaggaaaa gaccaaagca	6720
ttctatgcaa aaagaagggtg gggaagaaag tgttccgcaa ttacatctt taaacactgg	6780

ttctattatt ggacgagatg atatgtaaat gtgatccccc ccccccgcctt acaactctac	6840
acatctgtga ccacttttaa taatatcaag ttgcatagt catggaacac aaatcaaaca	6900
agtactgtag tattacagtg acaggaatct taaaatacca tctggtgctg aatatatgat	6960
gtactgaaat aciggaatta tggctttttg aaatgcagtt tttactgtaa tcttaacttt	7020
tatttatcaa aatagctaca ggaaacatga atagcaggaa aacactgaat ttgtttggat	7080
gttctaagaa atgggtgctaa gaaaatgggtg tctttaatag ctaaaaattt aatgccttta	7140
tatcatcaag atgctatcag tgtactccag tgcccttgaa taataggggt accttttcat	7200
tcaagttttt atcataatta cctattctta cacaagctta gtttttaaaa tgtggacatt	7260
ttaaaggcct ctggattttg ctcatccagt gaagtccttg taggacaata aacgtatata	7320
tgtacatata tacacaaaca tgtatatgtg cacacacatg tataatgtata aatattttaa	7380
atgggtgtttt agaagcactt tgtctaccta agctttgaca acttgaacaa tgctaaggta	7440
ctgagatggt taaaaaaca gtttactttc attttagaat gcaaagtiga tttttttaag	7500
gaaacaaaga aagcttttaa aatatTTTTG ctttttagcca tgcatctgct gatgagcaat	7560
tgtgtccatt tttaacacag ccagttaaat ccaccatggg gcttactgga ttcaaggga	7620
tacgttagtc cacaaaacat gttttctggt gctcatctca catgtatatac tgtaaacag	7680
ttttatacaa aattgtatga caagttcatt gctcaaaaat gtacagtttt aagaattttc	7740
tattaactgc aggtataat tagctgcatg ctgcagactc aacaaagcta gttcactgaa	7800
gcctatgcta ttttatggat cataggtctct tcagagaact gaatggcagt ctgcctttgt	7860
gttgataatt atgtacatig tgacgttgc atttcttagc ttaagtgtcc tctttaacaa	7920
gaggattgag cagactgatg cctgcataag atgaataaac agggttagtt ccatgtgaat	7980
ctgtcagtta aaaagaaaca aaaacaggca gctggtttgc tgtggtggtt ttaaatcatt	8040
aatttgtata aagaagtga agagttgtat agtaaattaa attgtaaaca aaactttttt	8100
aatgcaatgc tttagtattt tagtactgta aaaaaattaa atatatacat atatatatat	8160
atatatatat atatatatat gagtttgaag cagaattcac atcatgatgg tgctactcag	8220
cctgtacaa atatatcata atgtgagcta agaattcatt aaatgtttga gtgatgttcc	8280
tacttgtcat atacctcaac actagtttgg caataggata ttgaactgag agtgaaagca	8340
ttgtgtacca tcaattttttt ccaagtcttt tttttattg ttaaaaaaaa aagcatacct	8400
tttttcaata ctigatttct tagcaagtat aacttgaact tcaacctttt tgttctaaaa	8460
attcagggat atttcagctc atgctctccc tatgccaaca tgtcacctgt gtttatgtaa	8520
aattgttga ggtaataaaa tatattcttt gtcagggatt taaccttttt attttgaatc	8580
ccttctattt tacttgtaca tgtgtgatg taactaaaac taattttgta aatctgttgg	8640

ctctttttat tgtaaagaaa agcattttta aagtttgagg aatcttttga ctgtttcaag 8700

caggaaaaaa aaattacatg aaaatagaat gcactgagtt gataaaggga aaaattgtaa 8760

ggcaggagtt tggcaagtgg ctgttgcca gagacttact tgtaactctc taaatgaagt 8820

ttttttgatc ctgtaatcac tgaaggtaca tactccatgt ggacttcct taaacaggca 8880

aacacctaca ggtatgggtg gcaacagatt gtacaattac attttggcct aaatacattt 8940

ttgcttacta gtatttaaaa taaattctta atcagaggag gcctttgggt tttattgtgc 9000

aaatctttgt aagctggctt ttgtcttttt aaaaaatttc ttgaatttgt ggttgtgtcc 9060

aatttgcaaa catttccaaa aatgtttgct ttgcttacia accacatgat tttaatgttt 9120

tttgataacc ataatatcta gcccacaaaca ttgattact acatgtgcat tggtgatttt 9180

gatcatccat tcttaatat ttgatttctgt gtcacctact gtcatttgtt aaactgctgg 9240

ccaacaagaa caggaagtat agtttggggg gttggggaga gtttacataa ggaagagaag 9300

aaattgagtg gcatattgta aatatcagat ctataattgt aaatataaaa cctgcctcag 9360

ttagaatgaa tggaaagcag atctacaatt tgctaataa ggaatcag gttgactata 9420

tagccatact tgaaaatgct tctgagtggt gtcaacttta cttgaatgaa tttttcatct 9480

tgattgacgc acagtgatgt acagttcact tctgaagcta gtggtaact tgtgtaggaa 9540

acttttgag tttgacacta agataacttc tgtgtgcatt tttctatgct tttttaaaaa 9600

ctagtttcat ttcatattca tgagatgttt ggtttataag atctgaggat ggttataaat 9660

actgtaagta ttgtaattgt atgaatgcag gttatttgaa agctgtttat tattatatca 9720

ttctgataa tgctatgtga gtgtttttta taaaatttat atttatttaa tgcactctaa 9780

aaaaaaaaa aaaaaa 9796

<210> 38

<211> 2002

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 38

Met Glu Gln Asp Arg Thr Asn His Val Glu Gly Asn Arg Leu Ser Pro

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

35 40 45
 Asn Gly Asp Thr Lys Trp His Ser Phe Lys Ser Tyr Tyr Gly Ile Pro
 50 55 60
 Cys Met Lys Gly Ser Gln Asn Ser Arg Val Ser Pro Asp Phe Thr Gln

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

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

 195 200 205
 Asn Gly Ala Thr Val Ser Ala Ser Ser Val Glu His Thr His Gly Glu
 210 215 220
 Leu Leu Glu Lys Thr Leu Ser Gln Tyr Tyr Pro Asp Cys Val Ser Ile
 225 230 235 240
 Ala Val Gln Lys Thr Thr Ser His Ile Asn Ala Ile Asn Ser Gln Ala
 245 250 255
 Thr Asn Glu Leu Ser Cys Glu Ile Thr His Pro Ser His Thr Ser Gly

 260 265 270
 Gln Ile Asn Ser Ala Gln Thr Ser Asn Ser Glu Leu Pro Pro Lys Pro
 275 280 285

Ala Ala Val Val Ser Glu Ala Cys Asp Ala Asp Asp Ala Asp Asn Ala
290 295 300

Ser Lys Leu Ala Ala Met Leu Asn Thr Cys Ser Phe Gln Lys Pro Glu
305 310 315 320

Gln Leu Gln Gln Gln Lys Ser Val Phe Glu Ile Cys Pro Ser Pro Ala
325 330 335

Glu Asn Asn Ile Gln Gly Thr Thr Lys Leu Ala Ser Gly Glu Glu Phe
340 345 350

Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Leu Gln Ala Pro Gly Gly Ser Ser Glu
355 360 365

Arg Tyr Leu Lys Gln Asn Glu Met Asn Gly Ala Tyr Phe Lys Gln Ser
370 375 380

Ser Val Phe Thr Lys Asp Ser Phe Ser Ala Thr Thr Thr Pro Pro Pro
385 390 395 400

Pro Ser Gln Leu Leu Leu Ser Pro Pro Pro Pro Leu Pro Gln Val Pro
405 410 415

Gln Leu Pro Ser Glu Gly Lys Ser Thr Leu Asn Gly Gly Val Leu Glu
420 425 430

Glu His His His Tyr Pro Asn Gln Ser Asn Thr Thr Leu Leu Arg Glu
435 440 445

Val Lys Ile Glu Gly Lys Pro Glu Ala Pro Pro Ser Gln Ser Pro Asn
450 455 460

Pro Ser Thr His Val Cys Ser Pro Ser Pro Met Leu Ser Glu Arg Pro
465 470 475 480

Gln Asn Asn Cys Val Asn Arg Asn Asp Ile Gln Thr Ala Gly Thr Met
485 490 495

Thr Val Pro Leu Cys Ser Glu Lys Thr Arg Pro Met Ser Glu His Leu
500 505 510

Lys His Asn Pro Pro Ile Phe Gly Ser Ser Gly Glu Leu Gln Asp Asn
515 520 525

Cys Gln Gln Leu Met Arg Asn Lys Glu Gln Glu Ile Leu Lys Gly Arg

530 535 540
 Asp Lys Glu Gln Thr Arg Asp Leu Val Pro Pro Thr Gln His Tyr Leu
 545 550 555 560
 Lys Pro Gly Trp Ile Glu Leu Lys Ala Pro Arg Phe His Gln Ala Glu
 565 570 575
 Ser His Leu Lys Arg Asn Glu Ala Ser Leu Pro Ser Ile Leu Gln Tyr

 580 585 590
 Gln Pro Asn Leu Ser Asn Gln Met Thr Ser Lys Gln Tyr Thr Gly Asn
 595 600 605
 Ser Asn Met Pro Gly Gly Leu Pro Arg Gln Ala Tyr Thr Gln Lys Thr
 610 615 620
 Thr Gln Leu Glu His Lys Ser Gln Met Tyr Gln Val Glu Met Asn Gln
 625 630 635 640
 Gly Gln Ser Gln Gly Thr Val Asp Gln His Leu Gln Phe Gln Lys Pro

 645 650 655
 Ser His Gln Val His Phe Ser Lys Thr Asp His Leu Pro Lys Ala His
 660 665 670
 Val Gln Ser Leu Cys Gly Thr Arg Phe His Phe Gln Gln Arg Ala Asp
 675 680 685
 Ser Gln Thr Glu Lys Leu Met Ser Pro Val Leu Lys Gln His Leu Asn
 690 695 700
 Gln Gln Ala Ser Glu Thr Glu Pro Phe Ser Asn Ser His Leu Leu Gln

 705 710 715 720
 His Lys Pro His Lys Gln Ala Ala Gln Thr Gln Pro Ser Gln Ser Ser
 725 730 735
 His Leu Pro Gln Asn Gln Gln Gln Gln Lys Leu Gln Ile Lys Asn
 740 745 750
 Lys Glu Glu Ile Leu Gln Thr Phe Pro His Pro Gln Ser Asn Asn Asp
 755 760 765
 Gln Gln Arg Glu Gly Ser Phe Phe Gly Gln Thr Lys Val Glu Glu Cys

 770 775 780

Phe His Gly Glu Asn Gln Tyr Ser Lys Ser Ser Glu Phe Glu Thr His
 785 790 795 800
 Asn Val Gln Met Gly Leu Glu Glu Val Gln Asn Ile Asn Arg Arg Asn
 805 810 815
 Ser Pro Tyr Ser Gln Thr Met Lys Ser Ser Ala Cys Lys Ile Gln Val
 820 825 830
 Ser Cys Ser Asn Asn Thr His Leu Val Ser Glu Asn Lys Glu Gln Thr
 835 840 845
 Thr His Pro Glu Leu Phe Ala Gly Asn Lys Thr Gln Asn Leu His His
 850 855 860
 Met Gln Tyr Phe Pro Asn Asn Val Ile Pro Lys Gln Asp Leu Leu His
 865 870 875 880
 Arg Cys Phe Gln Glu Gln Glu Gln Lys Ser Gln Gln Ala Ser Val Leu
 885 890 895
 Gln Gly Tyr Lys Asn Arg Asn Gln Asp Met Ser Gly Gln Gln Ala Ala
 900 905 910
 Gln Leu Ala Gln Gln Arg Tyr Leu Ile His Asn His Ala Asn Val Phe
 915 920 925
 Pro Val Pro Asp Gln Gly Gly Ser His Thr Gln Thr Pro Pro Gln Lys
 930 935 940
 Asp Thr Gln Lys His Ala Ala Leu Arg Trp His Leu Leu Gln Lys Gln
 945 950 955 960
 Glu Gln Gln Gln Thr Gln Gln Pro Gln Thr Glu Ser Cys His Ser Gln
 965 970 975
 Met His Arg Pro Ile Lys Val Glu Pro Gly Cys Lys Pro His Ala Cys
 980 985 990
 Met His Thr Ala Pro Pro Glu Asn Lys Thr Trp Lys Lys Val Thr Lys
 995 1000 1005
 Gln Glu Asn Pro Pro Ala Ser Cys Asp Asn Val Gln Gln Lys Ser
 1010 1015 1020
 Ile Ile Glu Thr Met Glu Gln His Leu Lys Gln Phe His Ala Lys

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

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

1145	1150	1155
Ala Ile Arg Glu Ile Met Glu	Glu Arg Phe Gly Gln	Lys Gly Lys
1160	1165	1170
Ala Ile Arg Ile Glu Arg Val	Ile Tyr Thr Gly Lys	Glu Gly Lys
1175	1180	1185
Ser Ser Gln Gly Cys Pro Ile	Ala Lys Trp Val Val	Arg Arg Ser
1190	1195	1200
Ser Ser Glu Glu Lys Leu Leu	Cys Leu Val Arg Glu	Arg Ala Gly

1205	1210	1215
His Thr Cys Glu Ala Ala Val	Ile Val Ile Leu Ile	Leu Val Trp
1220	1225	1230
Glu Gly Ile Pro Leu Ser Leu	Ala Asp Lys Leu Tyr	Ser Glu Leu
1235	1240	1245
Thr Glu Thr Leu Arg Lys Tyr	Gly Thr Leu Thr Asn	Arg Arg Cys
1250	1255	1260

Ala Leu Asn Glu Glu Arg Thr Cys Ala Cys Gln Gly Leu Asp Pro

1265

1270

1275

Glu Thr Cys Gly Ala Ser Phe Ser Phe Gly Cys Ser Trp Ser Met

1280

1285

1290

Tyr Tyr Asn Gly Cys Lys Phe Ala Arg Ser Lys Ile Pro Arg Lys

1295

1300

1305

Phe Lys Leu Leu Gly Asp Asp Pro Lys Glu Glu Glu Lys Leu Glu

1310

1315

1320

Ser His Leu Gln Asn Leu Ser Thr Leu Met Ala Pro Thr Tyr Lys

1325

1330

1335

Lys Leu Ala Pro Asp Ala Tyr Asn Asn Gln Ile Glu Tyr Glu His

1340

1345

1350

Arg Ala Pro Glu Cys Arg Leu Gly Leu Lys Glu Gly Arg Pro Phe

1355

1360

1365

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

1370

1375

1380

Asp Leu His Asn Met Gln Asn Gly Ser Thr Leu Val Cys Thr Leu

1385

1390

1395

Thr Arg Glu Asp Asn Arg Glu Phe Gly Gly Lys Pro Glu Asp Glu

1400

1405

1410

Gln Leu His Val Leu Pro Leu Tyr Lys Val Ser Asp Val Asp Glu

1415

1420

1425

Phe Gly Ser Val Glu Ala Gln Glu Glu Lys Lys Arg Ser Gly Ala

1430

1435

1440

Ile Gln Val Leu Ser Ser Phe Arg Arg Lys Val Arg Met Leu Ala

1445

1450

1455

Glu Pro Val Lys Thr Cys Arg Gln Arg Lys Leu Glu Ala Lys Lys

1460

1465

1470

Ala Ala Ala Glu Lys Leu Ser Ser Leu Glu Asn Ser Ser Asn Lys

1475

1480

1485

Asn Glu Lys Glu Lys Ser Ala Pro Ser Arg Thr Lys Gln Thr Glu

1490 1495 1500
Asn Ala Ser Gln Ala Lys Gln Leu Ala Glu Leu Leu Arg Leu Ser

1505 1510 1515
Gly Pro Val Met Gln Gln Ser Gln Gln Pro Gln Pro Leu Gln Lys

1520 1525 1530
Gln Pro Pro Gln Pro Gln Gln Gln Gln Arg Pro Gln Gln Gln Gln

1535 1540 1545
Pro His His Pro Gln Thr Glu Ser Val Asn Ser Tyr Ser Ala Ser

1550 1555 1560
Gly Ser Thr Asn Pro Tyr Met Arg Arg Pro Asn Pro Val Ser Pro

1565 1570 1575
Tyr Pro Asn Ser Ser His Thr Ser Asp Ile Tyr Gly Ser Thr Ser

1580 1585 1590
Pro Met Asn Phe Tyr Ser Thr Ser Ser Gln Ala Ala Gly Ser Tyr

1595 1600 1605
Leu Asn Ser Ser Asn Pro Met Asn Pro Tyr Pro Gly Leu Leu Asn

1610 1615 1620
Gln Asn Thr Gln Tyr Pro Ser Tyr Gln Cys Asn Gly Asn Leu Ser

1625 1630 1635
Val Asp Asn Cys Ser Pro Tyr Leu Gly Ser Tyr Ser Pro Gln Ser

1640 1645 1650
Gln Pro Met Asp Leu Tyr Arg Tyr Pro Ser Gln Asp Pro Leu Ser

1655 1660 1665
Lys Leu Ser Leu Pro Pro Ile His Thr Leu Tyr Gln Pro Arg Phe

1670 1675 1680
Gly Asn Ser Gln Ser Phe Thr Ser Lys Tyr Leu Gly Tyr Gly Asn

1685 1690 1695
Gln Asn Met Gln Gly Asp Gly Phe Ser Ser Cys Thr Ile Arg Pro

1700 1705 1710
Asn Val His His Val Gly Lys Leu Pro Pro Tyr Pro Thr His Glu

1715 1720 1725

Met Asp Gly His Phe Met Gly Ala Thr Ser Arg Leu Pro Pro Asn		
1730	1735	1740
Leu Ser Asn Pro Asn Met Asp Tyr Lys Asn Gly Glu His His Ser		
1745	1750	1755
Pro Ser His Ile Ile His Asn Tyr Ser Ala Ala Pro Gly Met Phe		
1760	1765	1770
Asn Ser Ser Leu His Ala Leu His Leu Gln Asn Lys Glu Asn Asp		
1775	1780	1785
Met Leu Ser His Thr Ala Asn Gly Leu Ser Lys Met Leu Pro Ala		
1790	1795	1800
Leu Asn His Asp Arg Thr Ala Cys Val Gln Gly Gly Leu His Lys		
1805	1810	1815
Leu Ser Asp Ala Asn Gly Gln Glu Lys Gln Pro Leu Ala Leu Val		
1820	1825	1830
Gln Gly Val Ala Ser Gly Ala Glu Asp Asn Asp Glu Val Trp Ser		
1835	1840	1845
Asp Ser Glu Gln Ser Phe Leu Asp Pro Asp Ile Gly Gly Val Ala		
1850	1855	1860
Val Ala Pro Thr His Gly Ser Ile Leu Ile Glu Cys Ala Lys Arg		
1865	1870	1875
Glu Leu His Ala Thr Thr Pro Leu Lys Asn Pro Asn Arg Asn His		
1880	1885	1890
Pro Thr Arg Ile Ser Leu Val Phe Tyr Gln His Lys Ser Met Asn		
1895	1900	1905
Glu Pro Lys His Gly Leu Ala Leu Trp Glu Ala Lys Met Ala Glu		
1910	1915	1920
Lys Ala Arg Glu Lys Glu Glu Glu Cys Glu Lys Tyr Gly Pro Asp		
1925	1930	1935
Tyr Val Pro Gln Lys Ser His Gly Lys Lys Val Lys Arg Glu Pro		
1940	1945	1950
Ala Glu Pro His Glu Thr Ser Glu Pro Thr Tyr Leu Arg Phe Ile		

1955	1960	1965
Lys Ser Leu Ala Glu Arg Thr	Met Ser Val Thr Thr	Asp Ser Thr
1970	1975	1980
Val Thr Thr Ser Pro Tyr Ala	Phe Thr Arg Val Thr	Gly Pro Tyr
1985	1990	1995
Asn Arg Tyr Ile		
2000		
<210> 39		
<211> 9236		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polymer		
<400> 39		
aaacagaagg tgggccgggg cggggagaaa cagaactcgg tcaatttccc agtttgcgg	60	
gtctttaaaa atacaggccc ctaaagcact aaggcatgc cctcgggtgaa acaggggagc	120	
gttctgtctg aatgagatta aagcgacaga aaagggaag gagagcgcgg gcaacgggat	180	
ctaaaggag atagagacgc gggcctctga gggttgcaa acattcagca gcacaccctc	240	
tcaagattgt ttacttgctt ttgctcctgt tgagttacaa cgcttggaag caggagatgg	300	
gctcagcagc agccaatagg acatgatcca ggaagagcag taagggactg agctgctgaa	360	
ttcaactaga gggcagcctt gtggatggcc ccgaagcaag cctgatggaa caggatagaa	420	
ccaacctgt tgagggaac agactaagtc cattcctgat accatcacct cccatttgcc	480	
agacagaacc tctggctaca aagctccaga atggaagccc actgcctgag agagctcatc	540	
cagaagtaaa tggagacacc aagtggcact cttcaaaag ttattatgga ataccctgta	600	
tgaagggaag ccagaatagt cgtgtgagtc ctgactttac acaagaaagt agagggtatt	660	
ccaagtgttt gcaaaatgga ggaataaaac gcacagttag tgaaccttct ctctctgggc	720	
tccttcagat caagaaattg aaacaagacc aaaaggctaa tggagaaaga cgtaacttcg	780	
gggtaagcca agaagaaat ccaggtgaaa gcagtcaacc aatgtctcc gatttgagtg	840	
ataagaaaga atctgtgagt tctgtagccc aagaaaatgc agttaagat ttcaccagtt	900	
tttaacaca taactgcagt gggcctgaaa atccagagct tcagattctg aatgagcagg	960	
aggggaaaag tgctaattac catgacaaga acattgtatt acttaaaaac aaggcagtgc	1020	
taatgcctaa tgggtgctaca gtttctgcct cttccgtgga acacacacat ggtgaactcc	1080	

tggaacaaac acgtctcaaa tattatccag attgtgtttc cattgcgggtg cagaaaacca	1140
catctcacat aaatgccatt aacagtcagg ctactaatga gttgtcctgt gagatcactc	1200
acccatcgca tacctcaggg cagatcaatt ccgcacagac ctctaactct gagctgcctc	1260
caaagccagc tgcagtgggtg agtgaggcct gtgatgctga tgatgctgat aatgccagta	1320
aactagctgc aatgctaaat acctgttcct ttcagaaacc agaacaacta caacaacaaa	1380
aatcagtttt tgagatatgc ccatctctg cagaaaataa catccaggga accacaaagc	1440
tagcgtctgg tgaagaattc tgttcagggt ccagcagcaa tttgcaagct cctgggtggca	1500
gctctgaacg gtatttaaaa caaatgaaa tgaatgggtc ttacttcaag caaagctcag	1560
tgttcaactaa ggattccttt tctgccacta ccacaccacc accaccatca caattgcttc	1620
tttctcccc tctctctctt ccacagggtc ctcagcttcc ttcagaagga aaaagcactc	1680
tgaatgggtg agttttagaa gaacaccacc actaccccaa ccaaagtaac acaacacttt	1740
taagggaagt gaaaatagag ggtaaacctg aggcaccacc ttcccagagt cctaattcat	1800
ctacacatgt atgcagccct tctccgatgc tttctgaaag gcctcagaat aattgtgtga	1860
acaggaatga catacagact gcagggacaa tgactgttcc attgtgttct gagaaaacaa	1920
gaccaatgtc agaacacctc aagcataacc caccaatfff tggtagcagt ggagagctac	1980
aggacaactg ccagcagttg atgagaaaca aagagcaaga gattctgaag ggtcagagaca	2040
aggagcaaac acgagatctt gtgcccccaa cacagcacta tctgaaacca ggatggattg	2100
aattgaaggc cctctgtttt caccaagcgg aatcccatct aaaacgtaat gaggcacac	2160
tgccatcaat tcttcagtat caaccacatc tctccaatca aatgacctcc aaacaatata	2220
ctggaaattc caacatgcct ggggggctcc caaggcaagc ttacaccag aaaacaacac	2280
agctggagca caagtcacaa atgtaccaag ttgaaatgaa tcaagggcag tccaaggta	2340
cagtggacca acatctccag ttccaaaaac cctcacacca ggtgcacttc tccaaaacag	2400
accatttacc aaaagctcat gtgcagtcac tgtgtggcac tagatttcat tttcaacaaa	2460
gagcagattc ccaaactgaa aaacttatgt cccagtggt gaaacagcac ttgaatcaac	2520
aggcttcaga gactgagcca ttttcaaaact cacacctttt gcaacataag cctcataaac	2580
aggcagcaca aacacaacca tcccagagtt cacatctccc tcaaaaccag caacagcagc	2640
aaaaattaca aataaagaat aaagaggaaa tactccagac ttttctcac ccccaaagca	2700
acaatgatca gcaaagagaa ggatcattct ttggccagac taaagtggaa gaatgttttc	2760
atggtgaaaa tcagtattca aaatcaagcg agttcagac tcataatgtc caaatgggac	2820
tggaggaagt acagaatata aatcgtagaa attccctta tagtcagacc atgaaatcaa	2880
gtgcattgcaa aatcacaggtt tcttgttcaa acaatacaca cctagtttca gagaataaag	2940

aacagactac acatcctgaa ctttttgcag gaaacaagac ccaaaacttg catcacatgc	3000
aataattttcc aaataatgtg atcccaaagc aagatcttct tcacaggtgc tttcaagaac	3060
aggagcagaa gtcacaacaa gcttcagttc tacagggata taaaaataga aaccaagata	3120
tgtctgggtca acaagctgcg caacttgctc agcaaaggta cttgatacat aacatgcaa	3180
atgtttttcc tgtgcctgac cagggaggaa gtcacactca gaccctctcc cagaaggaca	3240
ctcaaaagca tgetgctcta aggtggcatc tcttacagaa gcaagaacag cagcaaacac	3300
agcaacccca aactgagttc tgccatagtc agatgcacag gccaatatag gtggaacctg	3360
gatgcaagcc acatgcctgt atgcacacag caccaccaga aaacaaaaca tggaaaaagg	3420
taactaagca agagaatcca cctgcaagct gtgataatgt gcagcaaaag agcatcattg	3480
agacatgga gcagcatctg aagcagtttc acgccaagtc gttatttgac cataaggctc	3540
ttactctcaa atcacagaag caagtaaaag ttgaaatgtc agggccagtc acagttttga	3600
ctagacaaac cactgctgca gaacttgata gccacacccc agcttttagag cagcaacaa	3660
cttcttcaga aaagacacca accaaaagaa cagctgcttc tgttctcaat aattttatag	3720
agtcaccttc caaattacta gatactccta taaaaaatat attggataca cctgtcaaga	3780
ctcaatatga tttcccatct tgcagatgtg taggtaagtg ccagaaatgt actgagacac	3840
atggcgttta tccagaatta gcaaatatct cttcagatat gggattttcc ttttttttt	3900
aaatcttgag tctggcagca atttgtaaag gtcataaaa atctgaagct tacatttttt	3960
gtcaagttac cgatgcttgt gtcttgtgaa agagaacttc acttacatgc agtttttcca	4020
aaagaattaa ataatcgtgc atgtttatit tttccctctct tcagatcctg taaaatttga	4080
atgtatctgt ttiagatcaa ttgccttatt tagctctttg tatattatct cctggagaga	4140
cagctaggca gcaaaaaaac aatctattaa aatgagaaaa taacgaccat aggcagtcta	4200
atgtacgaac tttaaatatt ttttaattca aggtaaaata tattagtttc acaagatttc	4260
tggctaatag ggaaattatt atcttcagtc ttcattgagt gggggaaatg ataatgctga	4320
cactcttagt gtcctaaag tttctttttc tccatttata catttggaat gttgtgattt	4380
atattcattt tgattccctt ttctctaaaa tttcatcttt ttgattaaaa aatatgatac	4440
aggcatacct cagagatatt gtgggttttg ctccatacca caataaaatg aatattacaa	4500
taaagcaagt tgtaaggact ttttggtttc tctctgtatg taaaagttat ttatatacta	4560
tactgtacaa tactaagtgt gcaatagcat tgtgtctaaa aaatatatac tttaaaaata	4620
atttattgtt aaaaaaatgc caacaattat ctgggccttt agtgagtgtc aatctttttg	4680
ctggtggagg gtcgtgcttc agtattgac gctgtggact gatcatgggt gtagttgctg	4740
aaggttgctg ggatggctgt gtgtgtggca atttctttaa ataagacaac agtgaagtgc	4800

tgtatcaatt gatttttcca ttcacaaaag atttctctgt agcatgcaat gctgtttgat	4860
agcatttaac ccacagcaga atttctttga aaattggact cagtcctctc aaactgtgct	4920
gctgctttat caactaagtt tttgtaattt tctgaatcct ttgttgtcat ttcagcagtt	4980
tacagcatct tcatiggaag tataattccat ctcaaacatt ctttgttcat ccataagaag	5040
caacttttta tcaagttttt tcatgacatt gcagtaactc agcccatctc tcaggctcta	5100
cttctaattc tggttctctt gctacatctc cctcatctgc agtgacctct ccacggaagt	5160
cttgaactcc tcaaagtaat ccatgagggt tggaaatcaac ttctaaactc ctgttaatgt	5220
tgatatattg accccctccc atgaattatg aatgttctta ataacttcta aatggtgata	5280
cctttccaga aggcctttcaa tgtactttgc ccggatccat cagaagacta tcttggcagc	5340
tgtagactaa caatataatt cttaaatgat aagacttgaa agtcaaaagt actccttaat	5400
ccataggctg cagaatcaat gttgtattaa caggcacgaa aacagcatta atcttgtgca	5460
tctccatcgg agctcttggg tgactagggt ccttgagcag taatattttg aaaggaggtt	5520
ttggttttgt tttttgtttt tttttttgt tttttagcag taagtctcaa cactgggctt	5580
aaaatattca gtaaacatg ttgtaaaaag atgtgttata atccagactt tgttgttcca	5640
ttactctaca caagcagggt acacttagca taattcttaa gggccttgga attttcagaa	5700
tggtaaatga gtatgggctt caacttaaaa tcatcaactg cattagcctg taacaagaga	5760
gtcagcctgt cctttgaagc aaggcattga cttctatcta tgaaagtctt agatggcacc	5820
ttgtttcaat agtaggcctg ttagtacagc caccctcatc agtgatctta gctagatctt	5880
ctgcataact tgcgcagct tctacatcag cacttgcctc ctcacctgt ccttttatgt	5940
tatagagaca gcgcgcttc ttaactttta taaaccaact tctgctagct tccaacttct	6000
cttctgcagc ttctcattc tcttcataga actgaaggga gtcaaggcct tgctctggat	6060
taagctttgg ctttaaggaat gttgtggctg acgtgatctt ctatccagac cactaaagcg	6120
ctctccatat cagcaataag gccgttttgc tttcttacct ttcatgtgtt cactggagta	6180
atttccttca agaatttttc ctttacattc acaacttggc taactggcat gcaaggccta	6240
gctttcagcc tgctttggct tttagcatgc cttctcact tagctcgtca tatctagctt	6300
ttgatttaaa gtggcaggca tacaactctt cctttcactt gaacacttag aggccactgt	6360
agggttatta attggcctaa tttcaatatt gttgtgtttt agggaaataga gaggcccagg	6420
gagagggaga gagcccaaac ggctggttga tagagcaggc agaatgcaca caacatttat	6480
cagattatgt ttgcaccatt taccagatta tgggtacggt ttgtggcacc ccccaaaaat	6540

tagaatagta acatcaaaga tcactgatca cagatcgcca taacataaat aataataaac	6600
tttaaaatac tgtgagaatt accaaaatgt gatacagaga catgaagtga gcacatgctg	6660
ttgaaaaaaa tgacactgat agacatactt aacacgtggg attgccacaa accttcagtt	6720
tgtaaaagtc acagtaactg tgactcacia aagaacaaag cacaataaaa cgaggatgac	6780
ctgtatTTTT aaaaaaagct ttttgttaaa attcaggata tgtaaatagg ctgtaggaat	6840
agtgaatat ttttctgat ggatgtagat atatacgtgg atagagatga agatcttaat	6900
tatagctatg cagcatagat ttagtcaaag acatttgaaa agacaaatgt taaattagtg	6960
tggctaata cctaccctg ccatgttttc cctcttgcaa tgagataccc cacactgtgt	7020
agaaggatgg agggaggact cctactgtcc ctctttgcgt gtggttatta agttgcctca	7080
ctgggctaaa acaccacaca tctcatagat aatatttggg aagtgtaat cgtcttcact	7140
cttctcttat caccacccc tatcttccca cttttccatc tttgttggtt tgcaacagcc	7200
ccttcttttt gcctgactct ccaggatttt ctctcatcat aaattgttct aaagtacata	7260
ctaatatggg tctggattga ctattcttat ttgcaaaaca gcaattaaat gttatagga	7320
agtaggaaga aaaaggggta tccttgacaa taaaccaagc aatattctgg gggtgggata	7380
gagcaggaaa ttttatTTTT aatcttttaa aatccaagta ataggtaggc ttccagttag	7440
ctttaaatgt ttttttttc cagctcaaaa aattggattg tagttgatac tacatataat	7500
acattctaata tccctcactg tattctttgt ttagtttcat ttatttggtt taaaataatt	7560
ttttatccca tatctgaaat gtaatatatt tttatccaac aaccagcatg tacatatact	7620
taattatgtg gcacattttc taatagatca gtccatcaat ctactcattt taaagaaaaa	7680
aaaattttta agtcactttt agagccctta atgtgtagtt ggggggttaag ctttgtggat	7740
glagccttta tatttagtat aattgaggtc taaaataata atcttctatt atctcaacag	7800
agcaaattat tgaaaaagat gaaggtcctt tttataccca tctaggagca ggtcctaata	7860
tggcagctat tagagaaatc atggaagaaa ggttaattaac gcaaaggcac agggcagatt	7920
aacgtttatc cttttgtata tgtcagaatt ttccagcct tcacacacaa agcagtaaac	7980
aattgtaaat tgagtaatta ttagtaggct tagctattct agggttgcca aactacaca	8040
ctgtgctatt caccagagag tcacaatat tgacaggact aatagtctgc tagctggcac	8100
aggctgcccc ctttgcgatg gatgccagaa aaccaggca tgaacaggaa tcggccagcc	8160
aggctgccag ccacaaggta ctggcacagg ctccaacgag aggtccact ctggctttcc	8220
cacctgataa taaagtgtca aagcagaaaag actggttaaag tgtggtataa gaaaagaacc	8280
actgaattaa attcacctag tgttgcaaat gactacttat ctctaagttt tcttttacca	8340
taaaaagaga gcaagtgtga tatgttgaat agaaagagaa acatactatt tacagctgcc	8400

ttttttttt ttttcgcta tcaatcacag gtatacaagt acttgccttt actcctgcat 8460
 glagaagact cttatgagcg agataatgca gagaaggcct ttcataataa ttatacagc 8520
 tctgagctgt tcttcttcta ggggtgccttt tcattaagag gtaggcagta ttattattaa 8580
 agtacttagg atacattggg gcagctagga catattcagt atcattcttg ctccatttcc 8640

aaattattca tttctaaatt agcatgtaga agttcactaa ataatcatct agtggcctgg 8700
 cagaaatagt gaatttcctt aagtgccttt tttttgtgt tttttgttt tgttttttaa 8760
 acaagcagta gggtggtgctt tggtcataag ggaagatata gtctatttct aggactattc 8820
 catattttcc atgtggctgg atactaacta ttgccagcc tcttttcta aattgtgaga 8880
 cattcttggg ggaacagttc taactaaaat ctattatgac tccccaagtt ttaaaatagc 8940
 taaatttagt aagggaataa atagtattatg ttttagaaga ctgaacttag caaactaacc 9000
 tgaattttgt gctttgtgaa attttatatc gaaatgagct ttccatttt caccacatg 9060

taatttaca aatagttcat tacaattatc tgtacatttt gatattgagg aaaaacaagg 9120
 cttaaaaacc attatccagt ttgcttggcg tagacctgtt taaaaataa taaaccgttc 9180
 atttctcagg atgtggctcat agaataaagt tatgtcaaa tgttcaaata tttaa 9236

<210> 40

<211> 1165

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 40

Met Glu Gln Asp Arg Thr Asn His Val Glu Gly Asn Arg Leu Ser Pro

1 5 10 15

Phe Leu Ile Pro Ser Pro Pro Ile Cys Gln Thr Glu Pro Leu Ala Thr

20 25 30

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

35 40 45

Asn Gly Asp Thr Lys Trp His Ser Phe Lys Ser Tyr Tyr Gly Ile Pro

50 55 60

Cys Met Lys Gly Ser Gln Asn Ser Arg Val Ser Pro Asp Phe Thr Gln

65 70 75 80

Glu Ser Arg Gly Tyr Ser Lys Cys Leu Gln Asn Gly Gly Ile Lys Arg

85	90	95	
Thr Val Ser Glu Pro Ser Leu Ser Gly Leu Leu Gln Ile Lys Lys Leu			
100	105	110	
Lys Gln Asp Gln Lys Ala Asn Gly Glu Arg Arg Asn Phe Gly Val Ser			
115	120	125	
Gln Glu Arg Asn Pro Gly Glu Ser Ser Gln Pro Asn Val Ser Asp Leu			
130	135	140	
Ser Asp Lys Lys Glu Ser Val Ser Ser Val Ala Gln Glu Asn Ala Val			
145	150	155	160
Lys Asp Phe Thr Ser Phe Ser Thr His Asn Cys Ser Gly Pro Glu Asn			
165	170	175	
Pro Glu Leu Gln Ile Leu Asn Glu Gln Glu Gly Lys Ser Ala Asn Tyr			
180	185	190	
His Asp Lys Asn Ile Val Leu Leu Lys Asn Lys Ala Val Leu Met Pro			
195	200	205	
Asn Gly Ala Thr Val Ser Ala Ser Ser Val Glu His Thr His Gly Glu			
210	215	220	
Leu Leu Glu Lys Thr Leu Ser Gln Tyr Tyr Pro Asp Cys Val Ser Ile			
225	230	235	240
Ala Val Gln Lys Thr Thr Ser His Ile Asn Ala Ile Asn Ser Gln Ala			
245	250	255	
Thr Asn Glu Leu Ser Cys Glu Ile Thr His Pro Ser His Thr Ser Gly			
260	265	270	
Gln Ile Asn Ser Ala Gln Thr Ser Asn Ser Glu Leu Pro Pro Lys Pro			
275	280	285	
Ala Ala Val Val Ser Glu Ala Cys Asp Ala Asp Asp Ala Asp Asn Ala			
290	295	300	
Ser Lys Leu Ala Ala Met Leu Asn Thr Cys Ser Phe Gln Lys Pro Glu			
305	310	315	320
Gln Leu Gln Gln Gln Lys Ser Val Phe Glu Ile Cys Pro Ser Pro Ala			
325	330	335	

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

340 345 350

Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Leu Gln Ala Pro Gly Gly Ser Ser Glu

355 360 365

Arg Tyr Leu Lys Gln Asn Glu Met Asn Gly Ala Tyr Phe Lys Gln Ser

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Ser Gln Leu Leu Leu Ser Pro Pro Pro Pro Leu Pro Gln Val Pro

405 410 415

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

420 425 430

Glu His His His Tyr Pro Asn Gln Ser Asn Thr Thr Leu Leu Arg Glu

435 440 445

Val Lys Ile Glu Gly Lys Pro Glu Ala Pro Pro Ser Gln Ser Pro Asn

450 455 460

Pro Ser Thr His Val Cys Ser Pro Ser Pro Met Leu Ser Glu Arg Pro

465 470 475 480

Gln Asn Asn Cys Val Asn Arg Asn Asp Ile Gln Thr Ala Gly Thr Met

485 490 495

Thr Val Pro Leu Cys Ser Glu Lys Thr Arg Pro Met Ser Glu His Leu

500 505 510

Lys His Asn Pro Pro Ile Phe Gly Ser Ser Gly Glu Leu Gln Asp Asn

515 520 525

Cys Gln Gln Leu Met Arg Asn Lys Glu Gln Glu Ile Leu Lys Gly Arg

530 535 540

Asp Lys Glu Gln Thr Arg Asp Leu Val Pro Pro Thr Gln His Tyr Leu

545 550 555 560

Lys Pro Gly Trp Ile Glu Leu Lys Ala Pro Arg Phe His Gln Ala Glu

565 570 575

Ser His Leu Lys Arg Asn Glu Ala Ser Leu Pro Ser Ile Leu Gln Tyr

580 585 590
 Gln Pro Asn Leu Ser Asn Gln Met Thr Ser Lys Gln Tyr Thr Gly Asn

 595 600 605
 Ser Asn Met Pro Gly Gly Leu Pro Arg Gln Ala Tyr Thr Gln Lys Thr
 610 615 620
 Thr Gln Leu Glu His Lys Ser Gln Met Tyr Gln Val Glu Met Asn Gln
 625 630 635 640
 Gly Gln Ser Gln Gly Thr Val Asp Gln His Leu Gln Phe Gln Lys Pro
 645 650 655
 Ser His Gln Val His Phe Ser Lys Thr Asp His Leu Pro Lys Ala His

 660 665 670
 Val Gln Ser Leu Cys Gly Thr Arg Phe His Phe Gln Gln Arg Ala Asp
 675 680 685
 Ser Gln Thr Glu Lys Leu Met Ser Pro Val Leu Lys Gln His Leu Asn
 690 695 700
 Gln Gln Ala Ser Glu Thr Glu Pro Phe Ser Asn Ser His Leu Leu Gln
 705 710 715 720
 His Lys Pro His Lys Gln Ala Ala Gln Thr Gln Pro Ser Gln Ser Ser

 725 730 735
 His Leu Pro Gln Asn Gln Gln Gln Gln Lys Leu Gln Ile Lys Asn
 740 745 750
 Lys Glu Glu Ile Leu Gln Thr Phe Pro His Pro Gln Ser Asn Asn Asp
 755 760 765
 Gln Gln Arg Glu Gly Ser Phe Phe Gly Gln Thr Lys Val Glu Glu Cys
 770 775 780
 Phe His Gly Glu Asn Gln Tyr Ser Lys Ser Ser Glu Phe Glu Thr His

 785 790 795 800
 Asn Val Gln Met Gly Leu Glu Glu Val Gln Asn Ile Asn Arg Arg Asn
 805 810 815
 Ser Pro Tyr Ser Gln Thr Met Lys Ser Ser Ala Cys Lys Ile Gln Val
 820 825 830

Ser Cys Ser Asn Asn Thr His Leu Val Ser Glu Asn Lys Glu Gln Thr
835 840 845

Thr His Pro Glu Leu Phe Ala Gly Asn Lys Thr Gln Asn Leu His His
850 855 860

Met Gln Tyr Phe Pro Asn Asn Val Ile Pro Lys Gln Asp Leu Leu His
865 870 875 880

Arg Cys Phe Gln Glu Gln Glu Gln Lys Ser Gln Gln Ala Ser Val Leu
885 890 895

Gln Gly Tyr Lys Asn Arg Asn Gln Asp Met Ser Gly Gln Gln Ala Ala
900 905 910

Gln Leu Ala Gln Gln Arg Tyr Leu Ile His Asn His Ala Asn Val Phe
915 920 925

Pro Val Pro Asp Gln Gly Gly Ser His Thr Gln Thr Pro Pro Gln Lys
930 935 940

Asp Thr Gln Lys His Ala Ala Leu Arg Trp His Leu Leu Gln Lys Gln
945 950 955 960

Glu Gln Gln Gln Thr Gln Gln Pro Gln Thr Glu Ser Cys His Ser Gln
965 970 975

Met His Arg Pro Ile Lys Val Glu Pro Gly Cys Lys Pro His Ala Cys
980 985 990

Met His Thr Ala Pro Pro Glu Asn Lys Thr Trp Lys Lys Val Thr Lys
995 1000 1005

Gln Glu Asn Pro Pro Ala Ser Cys Asp Asn Val Gln Gln Lys Ser
1010 1015 1020

Ile Ile Glu Thr Met Glu Gln His Leu Lys Gln Phe His Ala Lys
1025 1030 1035

Ser Leu Phe Asp His Lys Ala Leu Thr Leu Lys Ser Gln Lys Gln
1040 1045 1050

Val Lys Val Glu Met Ser Gly Pro Val Thr Val Leu Thr Arg Gln
1055 1060 1065

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

1070 1075 1080
Gln Thr Thr Ser Ser Glu Lys Thr Pro Thr Lys Arg Thr Ala Ala
1085 1090 1095
Ser Val Leu Asn Asn Phe Ile Glu Ser Pro Ser Lys Leu Leu Asp

1100 1105 1110
Thr Pro Ile Lys Asn Leu Leu Asp Thr Pro Val Lys Thr Gln Tyr
1115 1120 1125
Asp Phe Pro Ser Cys Arg Cys Val Gly Lys Cys Gln Lys Cys Thr
1130 1135 1140
Glu Thr His Gly Val Tyr Pro Glu Leu Ala Asn Leu Ser Ser Asp
1145 1150 1155
Met Gly Phe Ser Phe Phe Phe
1160 1165

<210> 41

<211> 4049

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 41

agcgcgtacc acitctggcgc tcccaggcgc gcctcttgtg cgatccaggg cgcacaaggc 60
tgggagagcg ccccggggcc cctgtatcc gcgccggagg ttggaagagg gtgggttgcc 120
gccgcccagc ggcgagagcg ccagaggagc gggaagaagg agcgcctcgcc cgcccgcctg 180
cctcctcgct gcctccccgg cgttggctct ctggactcct aggcttgctg gctgctcctc 240
ccaccgcgc ccgcctctc actcgcttt tcgttcgccg gggctgcttt ccaagccctg 300
cgggtgcgcc gggcgagtgc ggggcgaggg gcccggggcc agcaccgagc agggggcggg 360

ggtccgggca gagcgcggcc ggccggggag ggcccatgtc tggcgcgggc gcagcggggc 420
ccgtctcgag caagtgaccg agcggcgcgg acggccgcct gccccctctg ccacctgggg 480
cgggtcgggc ccgagcccg gagcccggt agcgcgtaga gccggcgcga tgcacgtgcg 540
ctcactgcga gctgcggcgc cgcacagctt cgtggcgctc tgggcacccc tgttcctgct 600
gcgtccgcc ctggccgact tcagcttga caacgagtg cactcgagct tcatccaccg 660
gcgcctccgc agccaggagc ggccggagat gcagcgcgag atcctctcca ttttgggctt 720

gccccaccgc ccgcgccgcg acctccaggg caagcacaac tcggcaccca tgttcatgct	780
ggacctgtac aacgccatgg cggtaggagga gggcggcggg cccggcggcc agggcttctc	840
ctacccttac aaggcctgtc tcagtaccba gggccccctt ctggccagcc tgcaagatag	900
ccatttcttc accgacgccc acatggtcat gagcttcgtc aacctcgtgg aacatgacaa	960
ggaattcttc caccacgct accaccatcg agagttccgg tttgatcttt ccaagatccc	1020
agaaggggaa gctgtcacgg cagccgaatt ccgcatctac aaggactaca tccgggaacg	1080
cttcgacaat gagacgttcc ggatcagcgt ttatcaggtg ctccaggagc acttgggcag	1140
ggaatcggat ctcttcttcg tcgacagccg tacctcttgg gcctcggagg agggctggct	1200
ggtgtttgac atcacagcca ccagcaacca ctgggtggtc aatccgcggc acaacctggg	1260
cctgcagctc tcggtggaga cgctggatgg gcagagcatc aacccaagt tggcgggcct	1320
gattggggcg cacgggcccc agaacaagca gcccttcatg gtggctttct tcaaggccac	1380
ggagggtccac ttccgcagca tccggtccac ggggagcaaa cagcgagcc agaaccgctc	1440
caagacgccc aagaaccagg aagccctgcg gatggccaac gtggcagaga acagcagcag	1500
cgaccagagg caggcctgta agaagcacga gctgtatgtc agcttccgag acctgggctg	1560
gcaggactgg atcatcgccg ctgaaggcta cgccgcctac tactgtgagg gggagtgtgc	1620
cttcctctg aactctaca tgaacgccac caaccagcc atcgtgcaga cgctggtcca	1680
cttcatcaac ccggaacggg tgccaagcc ctgctgtgcg ccacgcagc tcaatgccat	1740
ctccgtctc tacttcgatg acagctccaa cgtcatctg aagaataca gaaacatggt	1800
ggtccgggccc tgtggtgcc actagctcct ccgagaattc agaccctttg gggccaagtt	1860
tttctggatc ctccattgct cgccttggcc aggaaccagc agaccaactg ctttttgtga	1920
gaccttccc tcctatccc caactttaa ggtgtgagag tattaggaaa catgagcagc	1980
atatggcttt tgatcagttt ttcagtggca gcatccaatg aacaagatcc tacaagctgt	2040
gcaggcaaaa cctagcagga aaaaaaaca acgcataaag aaaaatggcc gggccaggtc	2100
attggctggg aagtctcagc catgcacgga ctcgtttcca gaggttaatta tgagcgcta	2160
ccagccaggc caccagccg tgggaggaag ggggcgtggc aaggggtggg cacattgggtg	2220
tctgtcgaa aggaaaattg acccggaagt tcctgtaata aatgtcaca taaaacgaat	2280
gaatgaaaat ggttaggacg ttacagatat atttcttaa acaatttat cccatttctc	2340
ggtttatcct gatgcgtaaa cagaagctgt gtcaagtga gggcggggag gtccctctcc	2400
attcctaca gttttcatcc tgaggcttgc agaggcccag tgtttaccga ggtttgccca	2460

aatccaagat ctagtgggag gggaaagagc aaatgtctgc tccgaggagg gcggtgtgtt	2520
gatcttttga ggaaaaatat gttctgttgt tcagctggat ttgccgtggc agaaatgaaa	2580
ctaggtgtgt gaaatacccg cagacatttg ggattggctt ttcacctcgc cccagtggta	2640
gtaaatccat gtgaaattgc agaggggaca aggacagcaa gtaggatgga acttgcaact	2700
caaccctgtt gttaagaagc accaatgggc cgggcacagt agctcccacc tgtaatccca	2760
gcactttggg aggctgaggt gggcggatca tttagagtcg ggagttcgag accagcctgg	2820
ccaacatggt gaaaccccat ctctactaaa aatacaaaaa ttagccgggc atggtggcac	2880
gcacctgtaa tcccagctac tctggaggct gaggcaggag aattgcttga accccagagg	2940
tggaggttgc agtgagccaa gatcgtccca ctgcactcca gcttgggtga caaaacaaga	3000
ctccatctca aaagaaaaaa aaaacagcac caatgaagcc tagttctcca cgggagtggg	3060
gtgagcagga gcactgcaca tcgccccagt ggacctctg gtctttgtct gcagtggcat	3120
tccaaggctg ggccctggca agggcacccg tggctgtctc ttcatttgca gacctgatc	3180
agaagtctct gcaaacaaat ttgtctcttg aattaagggg gagatggcat aataggaggt	3240
ctgatgggtg caggatgtgc tggacttaca ttgcaaatag aagccttgtt gagggtgaca	3300
tcctaacc aa gtgtcccgat ttggaggtgg catttctgac gtggctcttg gtgtaagcct	3360
gccttgccct ggctggtgag tcccataaat agtatgcact cagcctccgg ccacaaacac	3420
aaggcctagg ggagggttag actgtctgca aacgttttct gcatctgtaa agaaaacaag	3480
gtgatcgaaa actgtggcca tgtggaacct ggtcttgttg gggactgttt ctccatcttg	3540
actcagacag ttcttgaaa caccggggct ctgtttttat tttctttgat gttttcttc	3600
tttagtagct tgggctgcag cctccactct ctagtactg gggaggagta tttttgtta	3660
tgtttggttt catttgctgg cagagctggg gctttttgtg tgatccctct tgggtgtagt	3720
tttctgacce aaccagcttc tggttagcat catttgtaca tttaaacctg taaatagttg	3780
ttacaaagca aagagattat ttatttccat ccaaagctct tttgaacacc cccccctt	3840
taatccctcg ttcaggacga tgagcttgct ttccttcaac ctgtttgttt tcttatttaa	3900
gactatttat taatggttgg accaatgtac tcacagctgt tgcgtcgagc agtccttagt	3960
gaaaattctg tataaataga caaaatgaaa agggtttgac cttgcaataa aaggagacgt	4020
ttggttcttg caaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4049
<210> 42	
<211> 431	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 42

Met His Val Arg Ser Leu Arg Ala Ala Ala Pro His Ser Phe Val Ala

1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Leu Phe Leu Leu Arg Ser Ala Leu Ala Asp Phe Ser

20 25 30

Leu Asp Asn Glu Val His Ser Ser Phe Ile His Arg Arg Leu Arg Ser

35 40 45

Gln Glu Arg Arg Glu Met Gln Arg Glu Ile Leu Ser Ile Leu Gly Leu

50 55 60

Pro His Arg Pro Arg Pro His Leu Gln Gly Lys His Asn Ser Ala Pro

65 70 75 80

Met Phe Met Leu Asp Leu Tyr Asn Ala Met Ala Val Glu Glu Gly Gly

85 90 95

Gly Pro Gly Gly Gln Gly Phe Ser Tyr Pro Tyr Lys Ala Val Phe Ser

100 105 110

Thr Gln Gly Pro Pro Leu Ala Ser Leu Gln Asp Ser His Phe Leu Thr

115 120 125

Asp Ala Asp Met Val Met Ser Phe Val Asn Leu Val Glu His Asp Lys

130 135 140

Glu Phe Phe His Pro Arg Tyr His His Arg Glu Phe Arg Phe Asp Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Lys Asp Tyr Ile Arg Glu Arg Phe Asp Asn Glu Thr Phe Arg Ile

180 185 190

Ser Val Tyr Gln Val Leu Gln Glu His Leu Gly Arg Glu Ser Asp Leu

195 200 205

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

210 215 220

Val Phe Asp Ile Thr Ala Thr Ser Asn His Trp Val Val Asn Pro Arg

225 230 235 240

His Asn Leu Gly Leu Gln Leu Ser Val Glu Thr Leu Asp Gly Gln Ser
245 250 255

Ile Asn Pro Lys Leu Ala Gly Leu Ile Gly Arg His Gly Pro Gln Asn
260 265 270

Lys Gln Pro Phe Met Val Ala Phe Phe Lys Ala Thr Glu Val His Phe
275 280 285

Arg Ser Ile Arg Ser Thr Gly Ser Lys Gln Arg Ser Gln Asn Arg Ser
290 295 300

Lys Thr Pro Lys Asn Gln Glu Ala Leu Arg Met Ala Asn Val Ala Glu
305 310 315 320

Asn Ser Ser Ser Asp Gln Arg Gln Ala Cys Lys Lys His Glu Leu Tyr
325 330 335

Val Ser Phe Arg Asp Leu Gly Trp Gln Asp Trp Ile Ile Ala Pro Glu
340 345 350

Gly Tyr Ala Ala Tyr Tyr Cys Glu Gly Glu Cys Ala Phe Pro Leu Asn
355 360 365

Ser Tyr Met Asn Ala Thr Asn His Ala Ile Val Gln Thr Leu Val His
370 375 380

Phe Ile Asn Pro Glu Thr Val Pro Lys Pro Cys Cys Ala Pro Thr Gln
385 390 395 400

Leu Asn Ala Ile Ser Val Leu Tyr Phe Asp Asp Ser Ser Asn Val Ile
405 410 415

Leu Lys Lys Tyr Arg Asn Met Val Val Arg Ala Cys Gly Cys His
420 425 430

<210> 43

<211> 4110

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 43

gtcgagcggg agcagaggag gcgaggagg agggccagag aggcagtgg aagatggcgg

60

acgaggcggc cctcgccctt cagcccggcg gctccccctc ggcggcgggg gccgacaggg 120
aggccgcgtc gtccccgcc ggggagccgc tccgaagag gccgcggaga gatggtcccg 180
gcctcgagcg gagccccggc gagcccggtg gggcgggccc agagcgtgag gtgccggcgg 240
cggccagggg ctccccgggt gcggcgccgg cggcgctgtg gcgggaggcg gaggcagagg 300
cggcgccggc aggcggggag caagaggccc aggcgactgc ggcggtggg gaaggagaca 360
atgggcccgg cctgcagggc ccatctcggg agccaccgct ggccgacaac ttgtacgacg 420
aagacgacga cgacgagggc gaggaggagg aagaggcggc ggcggcggcg attgggtacc 480

gagataacct tctgttcggt gatgaaatta tctaataagg ttttcattcc tgtgaaagtg 540
atgaggagga tagagcctca catgcaagct ctagtactg gactccaagg ccacgatag 600
gtccatatac tttgttcag caacatctta tgattggcac agatcctcga acaattctta 660
aagatttatt gccggaacaa atacctccac ctgagttgga tgatatgaca ctgtggcaga 720
ttgttattaa tatcctttca gaaccaccaa aaaggaaaaa aagaaaagat attaatacaa 780
ttgaagatgc tgtgaaatta ctgcaagagt gcaaaaaaat tatagttcta actggagctg 840
gggtgtctgt ttcatgtgga atacctgact tcaggtcaag ggatggtatt tatgctcgcc 900

ttgctgtaga ctcccagat cttccagatc ctcaagcgt gtttgatatt gaatatttca 960
gaaaagatcc aagaccattc ttcaagtttg caaaggaaat atatcctgga caattccagc 1020
catctctctg tcacaaattc atagccttgt cagataagga aggaaaacta cttcgcaact 1080
ataccagaa catagacacg ctggaacagg ttgcgggaat ccaaaggata attcagtgtc 1140
atggttcctt tgcaacagca tcttgctga tttgtaaata caaagttgac tgtgaagctg 1200
tacgaggaga tatttttaat caggtagttc ctcatgtcc taggtgccca gctgatgaac 1260
cgcttgctat catgaaacca gagattgtgt tttttggtga aaatttacca gaacagtttc 1320

atagagccat gaagtatgac aaagatgaag ttgacctcct cattgttatt gggctttccc 1380
tcaaagtaag accagtagca ctaattccaa gtccataacc ccatgaagt cctcagatat 1440
taattaatag agaacccttg cctcatctgc attttgatgt agagcttctt ggagactgtg 1500
atgtcataat taatgaattg tgtcataggt taggtggtga atatgcaaaa ctttctgtga 1560
accctgtaaa gctttcagaa attactgaaa aacctccacg aacacaaaaa gaattggctt 1620
atgttcaga gttgccacc acacctcttc atgtttcaga agactcaagt tcaccagaaa 1680
gaacttcacc accagattct tcagtattg tcacactttt agaccaagca gctaagagta 1740

atgatgattt agatgtgtct gaatcaaaag gttgtatgga agaaaaacca caggaagtac 1800
aaacttctag gaatgttgaa agtattgctg aacagatgga aaatccggat ttgaagaatg 1860
ttggttctag tactggggag aaaaatgaaa gaacttcagt ggctggaaca gtgagaaaat 1920

gctggcctaa tagagtggca aaggagcaga ttagtaggcg gcttgatggt aatcagtatc 1980
 tgtttttgcc accaaatcgt tacattttcc atggcgctga ggtatattca gactctgaag 2040
 atgacgtctt atcctctagt tcttgtggca gtaacagtga tagtgggaca tgccagagtc 2100
 caagtttaga agaaccatg gaggatgaaa gtgaaattga agaattctac aatggcttag 2160

aagatgagcc tgatgttcca gagagagctg gaggagctgg atttgggact gatggagatg 2220
 atcaagaggc aattaatgaa gctatatctg tgaacagga agtaacagac atgaactatc 2280
 catcaaaaa atcatagtgt aataattgtg caggtacagg aattgttcca ccagcattag 2340
 gaactttagc atgtcaaaat gaatgtttac ttgtgaactc gatagagcaa ggaaaccaga 2400
 aaggtgtaat atttataggt tggtaaaaata gattgttttt catggataat ttttaacttc 2460
 attatttctg tacttgtaca aactcaacac taactttttt ttttttaaaa aaaaaaaggt 2520
 actaagtatc ttcaatcagc tgttgggtcaa gactaacttt cttttaaaagg ttcatttgta 2580

tgataaattc atatgtgtat atataatttt ttttgttttg tctagttagt ttcaacattt 2640
 ttaaagtttt caaaaagcca tcggaatgtt aaattaatgt aaagggaaca gctaacttag 2700
 accaaagaat ggtattttca cttttctttg taacattgaa tggtttgaag tactcaaaat 2760
 ctgttacgct aaacttttga ttctttaaca caattatttt taaacactgg cattttccaa 2820
 aactgtggca gctaactttt taaaatctca aatgacatgc agtgtgagta gaaggaagtc 2880
 aacaatatgt ggggagagca ctcggttgc ttactttta aaagtaatac ttgggtgctaa 2940
 gaatttcagg attattgtat ttacgttcaa atgaagatgg cttttgtact tcctgtggac 3000

atgtagtaat gtctatatig gtcataaaaa ctaacctgaa aaacaataa atgctttgga 3060
 aatgtttcag ttgctttaga aacattagtg cctgcctgga tccccttagt ttgaaatat 3120
 ttgccattgt tgtttaaata cctatcactg tggtagagct tgcattgac ttttccacaa 3180
 gtattaaact gccaaaatgt gaatatgcaa agcctttctg aatctataat aatggtactt 3240
 ctactgggga gagtgtataa ttttggactg ctgttttcca ttaatgagga gagcaacagg 3300
 cccctgatta tacagttcca aagtaataag atgttaattg taattcagcc agaaagtaca 3360
 tgttccccat tgggaggatt tgggtgtaaa taccaaactg ctagccctag tattatggag 3420

atgaacatga tgatgtaact tgtaatagca gaatagttaa tgaatgaaac tagttcttat 3480
 aatttatctt tatttaaaag cttagcctgc cttaaaacta gagatcaact ttctcagctg 3540
 caaaagcttc tagtctttca agaagttcat actttatgaa attgcacagt aagcatttat 3600
 ttttcagacc atttttgaac atcactccta aattaataaa gtattcctct gtgtctttag 3660
 tattttattac aataaaaagg gtttgaaata tagctgttct ttatgcataa aacaccagc 3720
 taggaccatt actgccagag aaaaaaatcg tattgaatgg ccatttcctt acttataaga 3780

tgtctcaatc tgaatttatt tggctacact aaagaatgca gtatatttag ttttccattt 3840

gcatgatgtt tgtgtgctat agatgatatt ttaaattgaa aagtttggtt taaattattt 3900

ttacagttaa gactgttttc agctcttttt atattgtaca tagtctttta tgtaatttac 3960

tggcatatgt tttgtagact gttaaagac tggatatctt ccttcaactt ttgaaatata 4020

aaaccagtgt tttttacttg tacactgttt taaagtctat taaaattgtc atttgacttt 4080

tttctgttaa cttaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4110

<210> 44

<211> 747

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 44

Met Ala Asp Glu Ala Ala Leu Ala Leu Gln Pro Gly Gly Ser Pro Ser

1 5 10 15

Ala Ala Gly Ala Asp Arg Glu Ala Ala Ser Ser Pro Ala Gly Glu Pro

20 25 30

Leu Arg Lys Arg Pro Arg Arg Asp Gly Pro Gly Leu Glu Arg Ser Pro

35 40 45

Gly Glu Pro Gly Gly Ala Ala Pro Glu Arg Glu Val Pro Ala Ala Ala

50 55 60

Arg Gly Cys Pro Gly Ala Ala Ala Ala Ala Leu Trp Arg Glu Ala Glu

65 70 75 80

Ala Glu Ala Ala Ala Ala Gly Gly Glu Gln Glu Ala Gln Ala Thr Ala

85 90 95

Ala Ala Gly Glu Gly Asp Asn Gly Pro Gly Leu Gln Gly Pro Ser Arg

100 105 110

Glu Pro Pro Leu Ala Asp Asn Leu Tyr Asp Glu Asp Asp Asp Asp Glu

115 120 125

Gly Glu Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ala Ala Ala Ile Gly Tyr Arg Asp

130 135 140

Asn Leu Leu Phe Gly Asp Glu Ile Ile Thr Asn Gly Phe His Ser Cys

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

 195 200 205
 Thr Ile Pro Pro Pro Glu Leu Asp Asp Met Thr Leu Trp Gln Ile Val
 210 215 220
 Ile Asn Ile Leu Ser Glu Pro Pro Lys Arg Lys Lys Arg Lys Asp Ile
 225 230 235 240
 Asn Thr Ile Glu Asp Ala Val Lys Leu Leu Gln Glu Cys Lys Lys Ile
 245 250 255
 Ile Val Leu Thr Gly Ala Gly Val Ser Val Ser Cys Gly Ile Pro Asp

 260 265 270
 Phe Arg Ser Arg Asp Gly Ile Tyr Ala Arg Leu Ala Val Asp Phe Pro
 275 280 285
 Asp Leu Pro Asp Pro Gln Ala Met Phe Asp Ile Glu Tyr Phe Arg Lys
 290 295 300
 Asp Pro Arg Pro Phe Phe Lys Phe Ala Lys Glu Ile Tyr Pro Gly Gln
 305 310 315 320
 Phe Gln Pro Ser Leu Cys His Lys Phe Ile Ala Leu Ser Asp Lys Glu

 325 330 335
 Gly Lys Leu Leu Arg Asn Tyr Thr Gln Asn Ile Asp Thr Leu Glu Gln
 340 345 350
 Val Ala Gly Ile Gln Arg Ile Ile Gln Cys His Gly Ser Phe Ala Thr
 355 360 365
 Ala Ser Cys Leu Ile Cys Lys Tyr Lys Val Asp Cys Glu Ala Val Arg
 370 375 380
 Gly Asp Ile Phe Asn Gln Val Val Pro Arg Cys Pro Arg Cys Pro Ala

 385 390 395 400

Asp Glu Pro Leu Ala Ile Met Lys Pro Glu Ile Val Phe Phe Gly Glu
 405 410 415
 Asn Leu Pro Glu Gln Phe His Arg Ala Met Lys Tyr Asp Lys Asp Glu
 420 425 430
 Val Asp Leu Leu Ile Val Ile Gly Ser Ser Leu Lys Val Arg Pro Val
 435 440 445
 Ala Leu Ile Pro Ser Ser Ile Pro His Glu Val Pro Gln Ile Leu Ile
 450 455 460
 Asn Arg Glu Pro Leu Pro His Leu His Phe Asp Val Glu Leu Leu Gly
 465 470 475 480
 Asp Cys Asp Val Ile Ile Asn Glu Leu Cys His Arg Leu Gly Gly Glu
 485 490 495
 Tyr Ala Lys Leu Cys Cys Asn Pro Val Lys Leu Ser Glu Ile Thr Glu
 500 505 510
 Lys Pro Pro Arg Thr Gln Lys Glu Leu Ala Tyr Leu Ser Glu Leu Pro
 515 520 525
 Pro Thr Pro Leu His Val Ser Glu Asp Ser Ser Ser Pro Glu Arg Thr
 530 535 540
 Ser Pro Pro Asp Ser Ser Val Ile Val Thr Leu Leu Asp Gln Ala Ala
 545 550 555 560
 Lys Ser Asn Asp Asp Leu Asp Val Ser Glu Ser Lys Gly Cys Met Glu
 565 570 575
 Glu Lys Pro Gln Glu Val Gln Thr Ser Arg Asn Val Glu Ser Ile Ala
 580 585 590
 Glu Gln Met Glu Asn Pro Asp Leu Lys Asn Val Gly Ser Ser Thr Gly
 595 600 605
 Glu Lys Asn Glu Arg Thr Ser Val Ala Gly Thr Val Arg Lys Cys Trp
 610 615 620
 Pro Asn Arg Val Ala Lys Glu Gln Ile Ser Arg Arg Leu Asp Gly Asn
 625 630 635 640
 Gln Tyr Leu Phe Leu Pro Pro Asn Arg Tyr Ile Phe His Gly Ala Glu

645 650 655
Val Tyr Ser Asp Ser Glu Asp Asp Val Leu Ser Ser Ser Ser Cys Gly
660 665 670
Ser Asn Ser Asp Ser Gly Thr Cys Gln Ser Pro Ser Leu Glu Glu Pro
675 680 685
Met Glu Asp Glu Ser Glu Ile Glu Glu Phe Tyr Asn Gly Leu Glu Asp
690 695 700
Glu Pro Asp Val Pro Glu Arg Ala Gly Gly Ala Gly Phe Gly Thr Asp

705 710 715 720
Gly Asp Asp Gln Glu Ala Ile Asn Glu Ala Ile Ser Val Lys Gln Glu
725 730 735
Val Thr Asp Met Asn Tyr Pro Ser Asn Lys Ser

740 745

<210> 45

<211> 3604

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 45

gcacatctctc ctccctctcc ccgggctcct actggcctga ggttgagggc ggctgggggc 60

tcggggcagg ctccgcggcg ttccctctcc caccgccgcc ctccgttcag ccgcgctcct 120

ccggggctgc ggttctact gcgcgagctg ccagtggatt cgctcttttc ctccgtccgt 180

ggcccccttg ggcggccttg ttctttccgc agcagccaga taaccttctg ttcgggatg 240

aaattatcac taatggtttt cattctctg aaagtatga ggaggataga gcctcacatg 300

caagctctag tgactggact ccaaggccac ggataggtgt ctgtttcatg tggaatacct 360

gacttcagggt caagggatgg tatttatgct cgccttgctg tagacttccc agatcttcca 420

gacctcaag cgatgtttga tattgaatat ttcagaaaag atccaagacc attcttcaag 480

tttgcaaagg aaatataacc tggacaattc cagccatctc tctgtcaca attcatagcc 540

ttgtcagata aggaaggaaa actacttcgc aactataccc agaacataga cacgctggaa 600

caggttgcgg gaatccaaag gataattcag tgtcatggtt cctttgcaac agcatcttgc 660

ctgatttgta aatacaaagt tgactgtgaa gctgtacgag gagatatttt taatcaggta 720

gttcctcgat gtccataggtg cccagctgat gaaccgcttg ctatcatgaa accagagatt 780

gtgttttttg gtgaaaattt accagaacag ttccatagag ccatgaagta tgacaaagat	840
gaagttgacc tctcattgt tattgggtct tcctcaaag taagaccagt agcactaatt	900
ccaagttcca taccatga agtgcctcag atattaatta atagagaacc ttgcctcat	960
ctgcattttg atgtagagct tcttgagac tgtgatgtca taattaatga attgtgtcat	1020
aggttagggtg gtgaatatgc caaactttgc tgtaacctg taaagcttgc agaaattact	1080
gaaaaacctc cacgaacaca aaaagaattg gcttatttgt cagagttgcc acccacacct	1140
cttcattgtt cagaagactc aagttcacca gaaagaactt caccaccaga ttcttcagt	1200
attgtcacac ttttagacca agcagctaag agtaatgatg atttagatgt gtctgaatca	1260
aaaggttgta tggaagaaaa accacaggaa gtacaaactt ctaggaatgt tgaaagtatt	1320
gctgaacaga tggaatatcc ggatttgaag aatgttggtt ctagtactgg ggagaaaaat	1380
gaaagaactt cagtggctgg aacagtgaga aaatgctggc ctaatagagt ggcaaaggag	1440
cagattagta ggcggttga tggtaatcag tatctgtttt tgccacaaa tcgttacatt	1500
ttccatggcg ctgaggtata ttccagactct gaagatgacg tcttaccctc tagttcttgt	1560
ggcagtaaca gtgatagtgg gacatgccag agtccaagtt tagaagaacc catggaggat	1620
gaaagtgaat ttgaagaatt ctacaatggc ttgaagatg agcctgatgt tccagagaga	1680
gctggaggag ctggatttgg gactgatgga gatgatcaag aggcaattaa tgaagctata	1740
tctgtgaaac aggaagtaac agacatgaac tatccatcaa acaaatcata gtgtaataat	1800
tgtgcaggta caggaattgt tccaccagca ttaggaactt tagcatgtca aaatgaatgt	1860
ttacttgtga actcgataga gcaaggaaac cagaaagggtg taatatttat aggttggtaa	1920
aatagattgt tttcatgga taatttttaa ctccattatt tctgtacttg tacaactca	1980
acactaactt tttttttttt aaaaaaaaaa aggtactaag tatcttcaat cagctgttgg	2040
tcaagactaa ctttctttta aaggttcatt tgtatgataa attcatatgt gtatatataa	2100
ttttttttgt ttgtctagt gagtttcaac atttttaag ttttcaaaa gccatcgga	2160
tgtaaatga atgtaaaggg aacagctaatt ctgacacaaa gaatggtatt ttcacttttc	2220
tttgtaacat tgaatggttt gaagtactca aaatctgtta cgctaaactt ttgattcttt	2280
aacacaatta tttttaacaa ctggcatttt ccaaaactgt ggcagctaac tttttaaat	2340
ctcaaatgac atgcagtgtg agtagaagga agtcaacaat atgtggggag agcactcggt	2400
tgtctttact tttaaaagta atacttggtg ctaagaattt caggattatt gtatttacgt	2460
tcaaatgaag atggcttttg tacttctgtt ggacatgtag taatgtctat attggctcat	2520
aaaactaacc tgaaaaacaa ataatgctt tggaatggtt tcagtgtctt tagaaacatt	2580

agtgcctgcc tggatccct tagttttgaa atatttgcca ttgttgttta aatacctatc 2640

 actgtggttag agcttgcatt gatcttttcc acaagtatta aactgccaaa atgtgaatat 2700
 gcaaagcctt tctgaatcta taataatggt acttctactg gggagagtgt aatattttgg 2760
 actgctgttt tccattaatg aggagagcaa caggcccttg attatacagt tccaaagtaa 2820
 taagatgtta attgtaatic agccagaaag tacatgtctc ccattgggag gatttggtgt 2880
 taaataccaa actgctagcc ctagtattat ggagatgaac atgatgatgt aacttgtaat 2940
 agcagaatag ttaatgaatg aaactagttc ttataattta tctttattta aaagcttagc 3000
 ctgccttaaa actagagatc aactttctca gctgcaaaag cttctagtct ttcaagaagt 3060

 tcatacttta tgaattgca cagtaagcat ttatttttca gaccattttt gaacatcact 3120
 cctaaattaa taaagtattc ctctgttgct ttagtattta ttacaataaa aagggtttga 3180
 aatatagctg ttctttatgc ataaaacacc cagctaggac cattactgcc agagaaaaaa 3240
 atcgtattga atggccattt cctacttat aagatgtctc aatctgaatt tatttggtta 3300
 cactaaagaa tgcagtatat ttagttttcc atttgcata tgtttgtgtg ctatagatga 3360
 tattttaaat tgaaaagttt gttttaaatt atttttacag tgaagactgt tttagctct 3420
 ttttatattg tacatagtct tttatgtaat ttactggcat atgttttgta gactgtttta 3480

 tgactggata tcttcttca acttttgaat tacaaaacca gtgtttttta ctgtacact 3540
 gttttaaagt ctattaaat tgtcatttga cttttttctg ttaacttaaa aaaaaaaaaa 3600
 aaaa 3604

 <210> 46
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polymer
 <400> 46

 Met Phe Asp Ile Glu Tyr Phe Arg Lys Asp Pro Arg Pro Phe Phe Lys
 1 5 10 15
 Phe Ala Lys Glu Ile Tyr Pro Gly Gln Phe Gln Pro Ser Leu Cys His

 20 25 30
 Lys Phe Ile Ala Leu Ser Asp Lys Glu Gly Lys Leu Leu Arg Asn Tyr
 35 40 45
 Thr Gln Asn Ile Asp Thr Leu Glu Gln Val Ala Gly Ile Gln Arg Ile

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

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

 145 150 155 160
 Pro His Glu Val Pro Gln Ile Leu Ile Asn Arg Glu Pro Leu Pro His
 165 170 175
 Leu His Phe Asp Val Glu Leu Leu Gly Asp Cys Asp Val Ile Ile Asn
 180 185 190
 Glu Leu Cys His Arg Leu Gly Gly Glu Tyr Ala Lys Leu Cys Cys Asn
 195 200 205
 Pro Val Lys Leu Ser Glu Ile Thr Glu Lys Pro Pro Arg Thr Gln Lys

 210 215 220
 Glu Leu Ala Tyr Leu Ser Glu Leu Pro Pro Thr Pro Leu His Val Ser
 225 230 235 240
 Glu Asp Ser Ser Ser Pro Glu Arg Thr Ser Pro Pro Asp Ser Ser Val
 245 250 255
 Ile Val Thr Leu Leu Asp Gln Ala Ala Lys Ser Asn Asp Asp Leu Asp
 260 265 270
 Val Ser Glu Ser Lys Gly Cys Met Glu Glu Lys Pro Gln Glu Val Gln

 275 280 285
 Thr Ser Arg Asn Val Glu Ser Ile Ala Glu Gln Met Glu Asn Pro Asp
 290 295 300

Leu Lys Asn Val Gly Ser Ser Thr Gly Glu Lys Asn Glu Arg Thr Ser
305 310 315 320

Val Ala Gly Thr Val Arg Lys Cys Trp Pro Asn Arg Val Ala Lys Glu
325 330 335

Gln Ile Ser Arg Arg Leu Asp Gly Asn Gln Tyr Leu Phe Leu Pro Pro

340 345 350
Asn Arg Tyr Ile Phe His Gly Ala Glu Val Tyr Ser Asp Ser Glu Asp
355 360 365

Asp Val Leu Ser Ser Ser Ser Cys Gly Ser Asn Ser Asp Ser Gly Thr
370 375 380

Cys Gln Ser Pro Ser Leu Glu Glu Pro Met Glu Asp Glu Ser Glu Ile
385 390 395 400

Glu Glu Phe Tyr Asn Gly Leu Glu Asp Glu Pro Asp Val Pro Glu Arg

405 410 415
Ala Gly Gly Ala Gly Phe Gly Thr Asp Gly Asp Asp Gln Glu Ala Ile
420 425 430

Asn Glu Ala Ile Ser Val Lys Gln Glu Val Thr Asp Met Asn Tyr Pro
435 440 445

Ser Asn Lys Ser

450

<210> 47

<211> 3393

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 47

gigtctgttt catgtggaat acctgacttc aggtcaaggg atggtattta tgctcgcctt 60

gtgttagact tccagatct tccagatcct caagcgatgt ttgatattga atatttcaga 120

aaagatcaa gaccattctt caagtttgca aagaagaaac agcattgaag cattatttgg 180

ggggaaaaac acacacaaa aatccagcaa ctcagcattc atgagcaact ctatactata 240

ccagtatgtg cctgtgcagt ggaaggaaaa caattttgga aatatatcct ggacaattcc 300

agccatctct ctgtcacaaa ttcatagcct tgtcagataa ggaaggaaaa ctacttcgca 360

actataccca gaacatagac acgctggaac aggttgcggg aatccaaagg ataattcagt	420
gfcattggttc ctttgcaaca gcattcttgc tgattttgtaa atacaaagtt gactgtgaag	480
ctgtacgagg agatattttt aatcaggtag ttcttcgatg tcttaggtgc ccagctgatg	540
aaccgcttgc tatcatgaaa ccagagattg tgttttttgg tgaaaattta ccagaacagt	600
ttcatagagc catgaagtat gacaaagatg aagttgacct cctcattgtt attgggtctt	660
ccctcaaagt aagaccagta gcactaattc caagttccat accccatgaa gtgcctcaga	720
tattaattaa tagagaacct ttgcctcatc tgcattttga tgtagagctt cttggagact	780
gtgatgtcat aattaatgaa ttgtgtcata ggtaggtgg tgaatatgcc aaactttgct	840
gtaaccctgt aaagctttca gaaattactg aaaaacctcc acgaacacaa aaagaattgg	900
cttatttgc agagttgcca cccacacctc ttcatgtttc agaagactca agttcaccag	960
aaagaacttc accaccagat tcttcagtga ttgtcacact tttagaccaa gcagctaaga	1020
glaattgatga tttagatgtg tctgaatcaa aaggttgtat ggaagaaaaa ccacaggaag	1080
tacaaacttc taggaatgtt gaaagtattg ctgaacagat ggaaaatccg gatttgaaga	1140
atgttgggtc tagtactggg gagaaaaatg aaagaacttc agtggctgga acagtgagaa	1200
aatgtcggcc taatagagtg gcaaaggagc agatttagtag gcggcttgat ggtaatcagt	1260
atctgttttt gccaccaaat cgttacattt tccatggcgc tgaggatatat tcagactctg	1320
aagatgacgt cttatcctct agttctttgt gcagtaacag tgatagtggg acatgccaga	1380
gtccaagttt agaagaacct atggaggatg aaagtgaat tgaagaattc tacaatggct	1440
tagaagatga gctgatgtt ccagagagag ctggaggagc tggatttggg actgatggag	1500
atgatcaaga ggcaattaat gaagctatat ctgtgaaaca ggaagtaaca gacatgaact	1560
atccatcaaa caaatcatag tgtaataatt gtgcaggtac aggaattgtt ccaccagcat	1620
taggaacttt agcatgtcaa aatgaatgtt tacttttgaa ctcgatagag caaggaaacc	1680
agaaaggtgt aatatttata ggttggtaaa atagattgtt tttcatggat aatttttaac	1740
ttcattattt ctgtacttgt acaaactcaa cactaacttt tttttttta aaaaaaaaaa	1800
ggtactaagt atcttcaatc agctgttggc caagactaac tttcttttaa aggttcattt	1860
glatgataaa ttcatatgtg tataataat tttttttgtt ttgtctagt agtttcaaca	1920
tttttaaagt tttcaaaaag ccattcggaat gttaaattaa tgtaaaggga acagctaatac	1980
tagaccaaag aatggatttt tcacttttct ttgtaacatt gaatggtttg aagtactcaa	2040
aatctgttac gctaaacttt tgattcttta acacaattat ttttaaacac tggcattttc	2100

caaaactgtg gcagctaact ttttaaaatc tcaaatgaca tgcagtgtga gtagaaggaa 2160

gtcaacaata tgtggggaga gcactcgggt gtctttactt ttaaaagtaa tacttggtgc 2220

taagaatttc aggattattg tatttacgtt caaatgaaga tggtctttgt acttcctgtg 2280

gacatgtagt aatgtctata ttggctcata aaactaacct gaaaaacaaa taaatgcttt 2340

ggaaatgttt cagttgcttt agaaacatta gtgcctgcct ggatccccctt agttttgaaa 2400

tatttgccat tgttgtttaa atacctatca ctgtggtaga gcttgcatg atcttttcca 2460

caagtattaa actgccaaaa tgtgaatatg caaagccttt ctgaatctat aataatggta 2520

cttctactgg ggagagtgtg atattttgga ctgctgtttt ccattaatga ggagagcaac 2580

aggccccctga ttatacagtt ccaaagtaat aagatgttaa ttgtaattca gccagaaagt 2640

acatgtctcc cattgggagg atttggtgtt aaataccaaa ctgctagccc tagtattatg 2700

gagatgaaca tgatgatgta acttgtaata gcagaatagt taatgaatga aactagtctt 2760

tataatttat ctttatttaa aagcttagcc tgccttaaaa ctagagatca actttctcag 2820

ctgcaaaagc ttctagtctt tcaagaagtt catactttat gaaattgcac agtaagcatt 2880

tatttttcag accatttttg aacatcactc ctaaatatgt aaagtattcc tctgttgctt 2940

tagtatttat tacaataaaa agggtttgaa atatagctgt tctttatgca taaaacaccc 3000

agctaggacc attactgcca gagaaaaaaa tcgtattgaa tggccatttc cctacttata 3060

agatgtctca atctgaattt atttggttac actaaagaat gcagtatatt tagttttcca 3120

tttgcattat gtttgtgtgc tatagatgat attttaaatt gaaaagtttg ttttaaatta 3180

tttttacagt gaagactgtt ttcagctctt tttatatgt acatagtctt ttatgtaatt 3240

tactggcata tgttttgtag actgtttaat gactggatat cttccttcaa cttttgaaat 3300

acaaaaccag tgttttttac ttgtacactg ttttaaagtc tattaaaatt gtcatttgac 3360

ttttttctgt taacttaaaa aaaaaaaaaa aaa 3393

<210> 48

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 48

Met Cys Leu Cys Ser Gly Arg Lys Thr Ile Leu Glu Ile Tyr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Phe Gln Pro Ser Leu Cys His Lys Phe Ile Ala Leu Ser Asp Lys

20 25 30
 Glu Gly Lys Leu Leu Arg Asn Tyr Thr Gln Asn Ile Asp Thr Leu Glu
 35 40 45
 Gln Val Ala Gly Ile Gln Arg Ile Ile Gln Cys His Gly Ser Phe Ala

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

 115 120 125
 Glu Val Asp Leu Leu Ile Val Ile Gly Ser Ser Leu Lys Val Arg Pro
 130 135 140
 Val Ala Leu Ile Pro Ser Ser Ile Pro His Glu Val Pro Gln Ile Leu
 145 150 155 160
 Ile Asn Arg Glu Pro Leu Pro His Leu His Phe Asp Val Glu Leu Leu
 165 170 175
 Gly Asp Cys Asp Val Ile Ile Asn Glu Leu Cys His Arg Leu Gly Gly

 180 185 190
 Glu Tyr Ala Lys Leu Cys Cys Asn Pro Val Lys Leu Ser Glu Ile Thr
 195 200 205
 Glu Lys Pro Pro Arg Thr Gln Lys Glu Leu Ala Tyr Leu Ser Glu Leu
 210 215 220
 Pro Pro Thr Pro Leu His Val Ser Glu Asp Ser Ser Ser Pro Glu Arg
 225 230 235 240
 Thr Ser Pro Pro Asp Ser Ser Val Ile Val Thr Leu Leu Asp Gln Ala

 245 250 255
 Ala Lys Ser Asn Asp Asp Leu Asp Val Ser Glu Ser Lys Gly Cys Met
 260 265 270

Glu Glu Lys Pro Gln Glu Val Gln Thr Ser Arg Asn Val Glu Ser Ile
275 280 285
Ala Glu Gln Met Glu Asn Pro Asp Leu Lys Asn Val Gly Ser Ser Thr
290 295 300
Gly Glu Lys Asn Glu Arg Thr Ser Val Ala Gly Thr Val Arg Lys Cys
305 310 315 320
Trp Pro Asn Arg Val Ala Lys Glu Gln Ile Ser Arg Arg Leu Asp Gly
325 330 335
Asn Gln Tyr Leu Phe Leu Pro Pro Asn Arg Tyr Ile Phe His Gly Ala
340 345 350
Glu Val Tyr Ser Asp Ser Glu Asp Asp Val Leu Ser Ser Ser Ser Cys
355 360 365
Gly Ser Asn Ser Asp Ser Gly Thr Cys Gln Ser Pro Ser Leu Glu Glu
370 375 380
Pro Met Glu Asp Glu Ser Glu Ile Glu Glu Phe Tyr Asn Gly Leu Glu
385 390 395 400
Asp Glu Pro Asp Val Pro Glu Arg Ala Gly Gly Ala Gly Phe Gly Thr
405 410 415
Asp Gly Asp Asp Gln Glu Ala Ile Asn Glu Ala Ile Ser Val Lys Gln
420 425 430
Glu Val Thr Asp Met Asn Tyr Pro Ser Asn Lys Ser

435 440

<210> 49

<211> 6849

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 49

gcggtctctc gctctgcgcg cacacaccac acacacgcac acgcacacac acgcgcgcac	60
acacgcagcc ggcacaggcg gcggcggcgg ctgcccaagt caggacgaac ctatctaggt	120
accgtcttga gaaggcggca gcggcggcgg cggcggcggc ggcggcagcc cgagcatccc	180
tcctctcccg gagaggagc accgccgaga gtttcggtt cctttgcat tcccttcccc	240

ctccttttct tttattttcg agagaatttc ttcttggctt attggtttaa ttgatTTTT	300
aaaatttttg gttgcttttg tgtatgtgtg cttttttttt ctttctcat tttatttgca	360
tccagagcat ggcgggctgc gggctgtcgg aagacaccct cttctcttcc ttcttttaca	420
actacggctc ctcttgggaa accccttcca accaggtttt ttgcgaaaat cagtgaacta	480
atattggtaa aattggagcc ccatggatga agggtaacttt tctgccccctg gactgccctg	540
gctgctgctt tggtaaaagc ttgcaaggag agagagtaac agccgctggc gaateccagt	600
tgtgcaagca gcatcagcaa tggatgagac ctccccaagg ctggaagaag actggaaaaa	660
agtacttcag cgagaagcag gctggcagtg tctgctctg gttggtgaag accagcctct	720
ttgccagat cttctgaac ttgatctttc tgaactagat gtgaacgact tggatacaga	780
cagctttctg ggtggactca agtgggtcag tgaccaatca gaaataatat ccaatcagta	840
caacaatgag ctttcaaaca tatttgagaa gatagatgaa gagaatgagg caaacttgct	900
agcagtcctc acagagacac tagacagtct ccctgtggat gaagacggat tgccctcatt	960
tgatgcgctg acagatggag acgtgaccac tgacaatgag gctagtcctt cctccatgcc	1020
tgacggcacc cctccacccc aggaggcaga agagccgtct ctaactaaga agctcttact	1080
ggcaccagcc aacactcagc taagtataa tgaatgcagt ggtctcagta cccagaacca	1140
tgcaaatcac aatcacagga tcagaacaaa ccttgcaatt gttaagactg agaattcatg	1200
gagcaataaa gcgaagagta ttgttcaaca gcaaaagcca caaagacgtc cctgctcgga	1260
gctttctaaa tatctgacca caaacgatga ccctctctac accaaacca cagagaacag	1320
aaacagcagc agagacaaat gcacctccaa aaagaagtcc cacacacagt cgcagtcaca	1380
acacttaca gccaaccaa caactttatc tcttctctg accccagagt caccaaatga	1440
ccccaagggt tccccatttg agaacaagac tattgaacgc accttaagtg tggaactctc	1500
tggaactgca ggcctaactc caccaccac tcctctcat aaagccaacc aagataacce	1560
ttttagggt tctccaaagc tgaagtcctc ttgcaagact gtggtgccac caccatcaaa	1620
gaagcccagg tacagtgagt cttctggtac acaaggcaat aactccacca agaaagggcc	1680
ggagcaatcc gagtgtgatg cacaactcag caagtcctca gtcctcactg gtggacacga	1740
ggaaaggaag accaagcggc ccagctcgcg gctgtttggt gaccatgact attgccagtc	1800
aattaattcc aaaacagaaa tactcattaa tatatcacag gagctccaag actctagaca	1860
actagaaaat aaagatgtct cctctgattg gcaggggcag atttgttctt ccacagattc	1920
agaccagtgc tacctgagag agactttgga ggcaagcaag caggtctctc cttgcagcac	1980

aagaaaacag ctccaagacc aggaaatccg agccgagctg aacaagcact tcggtcatcc 2040
cagtcaagct gtttttgacg acgaagcaga caagaccggt gaactgaggg acagtgattt 2100
cagtaatgaa caattctcca aactacctat gtttataaat tcaggactag ccatggatgg 2160
cctgtttgat gacagcgaag atgaaagtga taaactgagc taccttggg atggcacgca 2220
atcctattca ttgttcaatg tgtctccttc ttgttcttct ttttaactctc catgtagaga 2280
ttctgtgtca ccacccaaat ctttattttc tcaaagaccc caaaggatgc gctctcgttc 2340
aaggtccttt tctcgacaca ggtcgtgttc ccgatcacca tattccaggt caagatcaag 2400

gtctccaggc agtagatcct cttcaagatc ctgctattac tatgagtcaa gccactacag 2460
acaccgcacg caccgaaatt ctcccttgta tgtgagatca cgttcaagat cggcctacag 2520
ccgtcggccc aggtatgaca gctacgagga atatcagcac gagaggctga agagggaaga 2580
atatcgaga gagtatgaga agcgagagtc tgagagggcc aagcaaagg agaggcagag 2640
gcagaaggca attgaagagc gccgtgtgat ttatgtcggg aaaatcagac ctgacacaac 2700
acggacagaa ctgagggacc gttttgaagt ttttgggtgaa attgaggagt gcacagtaaa 2760
tctgcgggat gatggagaca gctatggttt cattacctac cgttatacct gtgatgcttt 2820

tgctgctctt gaaaatggat acactttgcg cagggtcaaac gaaactgact ttgagctgta 2880
cttttgtgga cgcaagcaat ttttcaagtc taactatgca gacctagatt caaactcaga 2940
tgactttgac cctgcttcca ccaagagcaa gtatgactct ctggattttg atagtttact 3000
gaaagaagct cagagaagct tgcgcaggta acatgttccc tagctgagga tgacagaggg 3060
atggcgaata cctcatggga cagcgcgtcc ttccctaaag actattgcaa gtcatactta 3120
ggaatttctc ctactttaca ctctctgtac aaaaacaaaa caaaacaaca acaatacaac 3180
aagaacaaca acaacaataa caacaatggt ttacatgaac acagctgctg aagaggcaag 3240

agacagaatg atatccagta agcacatgtt tattcatggg tgtcagcttt gcttttctg 3300
gagtctcttg gtgatggagt gtgcgtgtgt gcatgtatgt gtgtgtgtat gtatgtgtgt 3360
ggtgtgtgtg cttgggttag gggaagtatg tgtgggtaca tgtgaggact gggggcacct 3420
gaccagaatg cgcaagggca aaccatttca aatggcagca gttccatgaa gacacgtta 3480
aaacctagaa cttaaaaatg ttcgtattct attcaaaagg aaatatatat atatatatat 3540
atatatatat atatatatat aaattaaaaa ggaaagaaaa ctaacaacca accaaccaac 3600
caaccaacca caaaccaccc taaaatgaca gccgctgatg tctgggcac agcctttgta 3660

ctctgttttt ttaagaaagt gcagaatcaa ctgaagcaa gctttctctc ataacgtaat 3720
gattatatga caatcctgaa gaaaccacag gtccataga actaatatcc tgtctctctc 3780
tctctctctc tctctctctt tttttttct ttttctttt gccatggaat ctgggtggga 3840

gaggatactg cgggcaccag aatgctaaag tttcctaaca ttttgaagtt tctgtagttc 3900

atccttaate ctgacacca tgtaaatgtc caaaatgttg atcttccact gcaaatttca 3960

aaagccttgt caatggtcaa gcgtgcagct tgttcagcgg ttttttctga ggagcggaca 4020

ccgggttaca ttactaatga gaggtaggta gaactctctg agatgtgttc agatagtgtg 4080

attgctacat tctctgatgt agttaagtat ttacagatgt taaatggagt atttttat 4140

tatgtatata ctatacaaca atgttctttt ttgttacagc tatgcactgt aaatgcagcc 4200

ttcttttcaa aactgctaaa tttttcttaa tcaagaatat tcaaatgtaa ttatgaggtg 4260

aaacaattat tgtacactaa catatttaga agctgaactt actgcttata tatatttgat 4320

tgtaaaaaca aaaagacagt gtgtgtgtct gttgagtga acaagagcaa aatgatgctt 4380

tccgcacatc catcccttag gtgagcttca atctaagcat cttgtcaaga aatattcctag 4440

tcccctaaag gtattaacca cttctgcgat atttttccac attttcttgt cgcttgTTTT 4500

tctttgaagt ttatacact ggatttgtta ggggaatgaa attttctcat ctaaaat 4560

tctagaagat atcatgattt tatgtaaagt ctctcaatgg gtaaccatta agaaatgttt 4620

ttattttctc tatcaacagt agttttgaaa ctagaagtca aaaatctttt taaaatgctg 4680

ttttgtttta atttttgtga ttttaatttg atacaaaatg ctgaggtaat aattatagta 4740

tgatttttac aataattaat gtgtgtctga agactatctt tgaagccagt atttctttcc 4800

cttggcagag tatgacgatg gtatttatct gtatttttta cagttatgca tcctgtataa 4860

atactgatat ttatttcctt tgtttactaa agagacatat ttatcagttg cagatagcct 4920

atttattata aattatgaga tgatgaaaat aataaagcca gtggaaat 4980

atgcatgaca atgtcaggt tggagtgtaa gtgcttcatt tgggaaattc agcttttgca 5040

gaagcagtggt ttctacttgc actagcatgg cctctgacgt gaccatgggtg ttgttcttga 5100

tgacattgct tctgctaaat ttaataaaaa cttcagaaaa acctccattt tgatcatcag 5160

gatttcatct gagtgtggag tccctggaat ggaattcagt aacatttga gtgtgtattc 5220

aagtttctaa attgagattc gattactgtt tgctgacat gacttttctg gaagacatga 5280

tacacctact actcaattgt tcttttctt tctctcgccc aacacgatct tgtaagatgg 5340

atttaccccc caggccaatg cagctaattt tgatagctgc attcatttat caccagcata 5400

ttgtgttctg agtgaatcca ctgtttgtcc tgtcgatgc ttgcttgatt ttttggttc 5460

ttatttctaa gtagatagaa agcaataaaa atactatgaa atgaaagaac ttgttcacag 5520

gttctgcgtt acaacagtaa cacatcttta atccgcctaa ttttgttgt tctgtaggtt 5580

aatgcaggt attttaactg tgtgaacgcc aaactaaagt ttacagtctt tctttctgaa 5640

ttttgagtat ctctgttgt agaataataa taaaagact attagagca ataaattatt 5700

tttaagaaat cgagatttag taaatcctat tatgtgttca aggaccacat gtgtttctcta 5760

ttttgccttt aaatttttgt gaaccaattt taaatacatt ctcccttttg ccctggattg 5820

ttgacatgag tggaatactt ggtttctttt cttacttate aaaagacagc actacagata 5880

tcataattgag gattaattta tccccctac cccagcctg acaaatattg ttaccatgaa 5940

gatatgtttc ctcaatggac ttcaaatgac atctagaatt agtggagctt ttgtatcttc 6000

tgcagacact gtgggtagcc catcaaatg taagctgtgc tcctctcatt tttattttta 6060

tttttttggg agagaatatt tcaaatgaac acgtgcaccc catcatcact ggaggcaaat 6120

ttcagcatag atctgtagga tttttagaag accgtgggcc attgccttca tgccgtggta 6180

agtaccacat ctacaatttt ggtaaccgaa ctgggtgcttt agtaatgtgg atttttttct 6240

tttttaaaag agatgtagca gaataattct tccagtgcac caaaatcaat tttttgctaa 6300

acgactccga gaacaacagt tgggctgtca acattcaaag cagcagagag ggaactttgc 6360

actattgggg tatgatgttt gggtcagttg ataaaaggaa accttttcat gccttttagat 6420

gtgagcttcc agtaggtaat gattatgtgt cttttcttga tggctgtaat gagaacttca 6480

atcactgtag tctaagacct gatctataga tgacctagaa tagccatgta ctataatgtg 6540

atgattctaa atttgtacct atgtgacaga cattttcaat aatgtgaact gctgatttga 6600

tggagctact ttaagatttg taggtgaaag tgaatactg ttggttgaac tatgctgaag 6660

agggaaagtg agcgattagt tgagcccttg ccgggccttt tttccacctg ccaattctac 6720

atgtattgtt gtggttttat tcattgtatg aaaattcctg tgattttttt taaatgtgca 6780

gtacacatca gcctcactga gctaataaag ggaaacgaat gtttcaaac taaaaaaaaa 6840

aaaaaaaaa 6849

<210> 50

<211> 803

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 50

Met Asp Glu Thr Ser Pro Arg Leu Glu Glu Asp Trp Lys Lys Val Leu

1 5 10 15

Gln Arg Glu Ala Gly Trp Gln Cys Ala Ala Leu Val Gly Glu Asp Gln

20 25 30

Pro Leu Cys Pro Asp Leu Pro Glu Leu Asp Leu Ser Glu Leu Asp Val

35 40 45
 Asn Asp Leu Asp Thr Asp Ser Phe Leu Gly Gly Leu Lys Trp Cys Ser
 50 55 60
 Asp Gln Ser Glu Ile Ile Ser Asn Gln Tyr Asn Asn Glu Pro Ser Asn

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

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

 195 200 205
 Arg Arg Pro Cys Ser Glu Leu Leu Lys Tyr Leu Thr Thr Asn Asp Asp
 210 215 220
 Pro Pro His Thr Lys Pro Thr Glu Asn Arg Asn Ser Ser Arg Asp Lys
 225 230 235 240
 Cys Thr Ser Lys Lys Lys Ser His Thr Gln Ser Gln Ser Gln His Leu
 245 250 255
 Gln Ala Lys Pro Thr Thr Leu Ser Leu Pro Leu Thr Pro Glu Ser Pro

 260 265 270
 Asn Asp Pro Lys Gly Ser Pro Phe Glu Asn Lys Thr Ile Glu Arg Thr
 275 280 285

Leu Ser Val Glu Leu Ser Gly Thr Ala Gly Leu Thr Pro Pro Thr Thr
 290 295 300
 Pro Pro His Lys Ala Asn Gln Asp Asn Pro Phe Arg Ala Ser Pro Lys
 305 310 315 320
 Leu Lys Ser Ser Cys Lys Thr Val Val Pro Pro Pro Ser Lys Lys Pro
 325 330 335
 Arg Tyr Ser Glu Ser Ser Gly Thr Gln Gly Asn Asn Ser Thr Lys Lys
 340 345 350
 Gly Pro Glu Gln Ser Glu Leu Tyr Ala Gln Leu Ser Lys Ser Ser Val
 355 360 365
 Leu Thr Gly Gly His Glu Glu Arg Lys Thr Lys Arg Pro Ser Leu Arg
 370 375 380
 Leu Phe Gly Asp His Asp Tyr Cys Gln Ser Ile Asn Ser Lys Thr Glu
 385 390 395 400
 Ile Leu Ile Asn Ile Ser Gln Glu Leu Gln Asp Ser Arg Gln Leu Glu
 405 410 415
 Asn Lys Asp Val Ser Ser Asp Trp Gln Gly Gln Ile Cys Ser Ser Thr
 420 425 430
 Asp Ser Asp Gln Cys Tyr Leu Arg Glu Thr Leu Glu Ala Ser Lys Gln
 435 440 445
 Val Ser Pro Cys Ser Thr Arg Lys Gln Leu Gln Asp Gln Glu Ile Arg
 450 455 460
 Ala Glu Leu Asn Lys His Phe Gly His Pro Ser Gln Ala Val Phe Asp
 465 470 475 480
 Asp Glu Ala Asp Lys Thr Gly Glu Leu Arg Asp Ser Asp Phe Ser Asn
 485 490 495
 Glu Gln Phe Ser Lys Leu Pro Met Phe Ile Asn Ser Gly Leu Ala Met
 500 505 510
 Asp Gly Leu Phe Asp Asp Ser Glu Asp Glu Ser Asp Lys Leu Ser Tyr
 515 520 525
 Pro Trp Asp Gly Thr Gln Ser Tyr Ser Leu Phe Asn Val Ser Pro Ser

530 535 540
 Cys Ser Ser Phe Asn Ser Pro Cys Arg Asp Ser Val Ser Pro Pro Lys
 545 550 555 560
 Ser Leu Phe Ser Gln Arg Pro Gln Arg Met Arg Ser Arg Ser Arg Ser
 565 570 575
 Phe Ser Arg His Arg Ser Cys Ser Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Ser Arg

 580 585 590
 Ser Arg Ser Pro Gly Ser Arg Ser Ser Ser Arg Ser Cys Tyr Tyr Tyr
 595 600 605
 Glu Ser Ser His Tyr Arg His Arg Thr His Arg Asn Ser Pro Leu Tyr
 610 615 620
 Val Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Arg Pro Arg Tyr Asp
 625 630 635 640
 Ser Tyr Glu Glu Tyr Gln His Glu Arg Leu Lys Arg Glu Glu Tyr Arg

 645 650 655
 Arg Glu Tyr Glu Lys Arg Glu Ser Glu Arg Ala Lys Gln Arg Glu Arg
 660 665 670
 Gln Arg Gln Lys Ala Ile Glu Glu Arg Arg Val Ile Tyr Val Gly Lys
 675 680 685
 Ile Arg Pro Asp Thr Thr Arg Thr Glu Leu Arg Asp Arg Phe Glu Val
 690 695 700
 Phe Gly Glu Ile Glu Glu Cys Thr Val Asn Leu Arg Asp Asp Gly Asp

 705 710 715 720
 Ser Tyr Gly Phe Ile Thr Tyr Arg Tyr Thr Cys Asp Ala Phe Ala Ala
 725 730 735
 Leu Glu Asn Gly Tyr Thr Leu Arg Arg Ser Asn Glu Thr Asp Phe Glu
 740 745 750
 Leu Tyr Phe Cys Gly Arg Lys Gln Phe Phe Lys Ser Asn Tyr Ala Asp
 755 760 765
 Leu Asp Ser Asn Ser Asp Asp Phe Asp Pro Ala Ser Thr Lys Ser Lys

 770 775 780

Tyr Asp Ser Leu Asp Phe Asp Ser Leu Leu Lys Glu Ala Gln Arg Ser
 785 790 795 800
 Leu Arg Arg

<210> 51

<211> 6335

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 51

tagtaagaca ggtgccttca gttcactctc agtaaggggc tggttgcctg catgagtgtg 60
 tgctctgtgt cactgtggat tggagttgaa aaagcttgac tggcgtcatt caggagctgg 120
 atggcgtggg acatgtgcaa ccaggactct gagtctgtat ggagtgacat cgagtgtgct 180

gctctggttg gtgaagacca gcctctttgc ccagatcttc ctgaacttga tctttctgaa 240
 ctagatgtga acgacttga tacagacagc tttctgggtg gactcaagtg gtgcagtgcac 300
 caatcagaaa taatatccaa tcagtacaac aatgagcctt caaacatatt tgagaagata 360
 gatgaagaga atgaggcaaa cttgctagca gtccctcacag agacactaga cagtctccct 420
 gtggatgaag acggattgcc ctcatattgat gcgctgacag atggagacgt gaccactgac 480
 aatgaggcta gtccttcctc catgcctgac ggcacccctc caccacagga ggcagaagag 540
 ccgtctctac ttaagaagct cttactggca ccagccaaca ctacagtaag ttataatgaa 600

tgcagtggtc tcagtacca gaaccatgca aatcacatc acaggatcag aacaaaccct 660
 gcaattgtta agactgagaa ttcatggagc aataaagcga agagtatttg tcaacagcaa 720
 aagccacaaa gacgtccctg ctccggagctt ctcaaatac tgaccacaaa cgatgaccct 780
 cctcacacca aaccacaga gaacagaaac agcagcagag acaaatgcac ctccaaaag 840
 aagtccaca cacagtcgca gtcacaacac ttacaagcca aaccaacaac tttatctctt 900
 cctctgacct cagagtcacc aaatgacccc aagggttccc catttgagaa caagactatt 960
 gaacgcacct taagtgtgga actctctgga actgcaggcc taactccacc caccactcct 1020

cctcataaag ccaaccaaga taaccctttt agggcttctc caaagctgaa gtcctcttgc 1080
 aagactgtgg tgccaccacc atcaagaag ccaggtaca gtgagtcttc tggtaacaa 1140
 ggcaataact ccaccaagaa agggccggag caatccgagt tgtatgcaca actcagcaag 1200
 tcctcagtcc tcactggtgg acacaggagaa aggaagacca agcgccccag tctgcggctg 1260
 tttggtgacc atgactattg ccagtcaatt aattccaaa cagaaatact cattaatata 1320

tcacaggagc tccaagactc tagacaacta gaaaataaag atgtctcttc tgattggcag	1380
gggcagattt gtctttccac agattcagac cagtgtctacc tgagagagac tttggaggca	1440
agcaagcagg tctctccttg cagcacaaga aaacagctcc aagaccagga aatccgagcc	1500
gagctgaaca agcacttcgg tcatcccagt caagctgttt ttgacgacga agcagacaag	1560
accggtgaac tgagggacag tgatttcagt aatgaacaat tctccaaact acctatgttt	1620
ataaattcag gactagccat ggatggcctg tttgatgaca gcgaagatga aagtgataaa	1680
ctgagctacc ctigggatgg cagcgaatcc tattcattgt tcaatgtgtc tccttcttgt	1740
tcttctttta actctccatg tagagattct gtgtcaccac ccaaatectt attttctcaa	1800
agaccccaaa ggatgcgtc tcgttcaagg tccttttctc gacacaggtc gtgttcccga	1860
tcaccatatt ccaggtaag atcaaggtct ccaggcagta gatcctcttc aagatcctgc	1920
tattactatg agtcaagcca ctacagacac cgcacgcacc gaaattctcc ctgtatgtg	1980
agatcacgtt caagatcgcc ctacagccgt cggcccagggt atgacagcta cgaggaatat	2040
cagcacgaga ggctgaagag ggaagaatat cgcagagagt atgagaagcg agagtctgag	2100
agggccaagc aaaggagag gcagaggcag aaggcaattg aagagcgccg tgtgatttat	2160
gtcggtaaaa tcagacctga cacaacacgg acagaactga gggaccgttt tgaagttttt	2220
ggtgaaattg aggagtgcac agtaaatctg cgggatgatg gagacagcta tggtttcatt	2280
acctaccgtt atacctgtga tgcttttgct gctcttgaaa atggatacac tttgcgcagg	2340
tcaaacgaaa ctgactttga gctgtacttt tttggacgca agcaattttt caagtctaac	2400
tatgcagacc tagattcaaa ctcatatgac tttgacctg cttccaccaa gagcaagtat	2460
gactctctgg attttgatag ttactgaaa gaagctcaga gaagcttgcg caggtaacat	2520
gttccttagc tgaggatgac agagggatgg cgaatacttc atgggacagc gcgtccttcc	2580
ctaaagacta ttgcaagtca tacttaggaa tttctctac tttacactct ctgtacaaaa	2640
acaaaacaaa acaacaacaa tacaacaaga acaacaacaa caataaac aatggtttac	2700
atgaacacag ctgctgaaga ggcaagagac agaattgatat ccagtaagca catgtttatt	2760
catgggtgtc agctttgctt ttccctggagt ctcttggtga tggagtgtgc gtgtgtgcat	2820
glatgtgtgt gtgtatgtat gtgtgtggtg tgtgtgcttg gtttagggga agtatgtgtg	2880
ggtacatgtg aggactgggg gcacctgacc agaattgcga agggcaaacc atttcaaatg	2940
gcagcagttc catgaagaca cgcttaaaac ctagaacttc aaaatgttcg tattctattc	3000
aaaaggaaat atatatatat atatatatat atatatatat atatataat taaaaaggaa	3060

agaaaactaa caaccaacca accaaccaac caaccacaaa ccaccctaaa atgacagccg 3120

 ctgatgtctg ggcatcagcc tttgtactct gtttttttaa gaaagtgcag aatcaacttg 3180
 aagcaagctt tctctcataa cgtaatgatt atatgacaat cctgaagaaa ccacaggttc 3240
 catagaacta atatcctgtc tctctctctc tctctctctc tctctttttt tttctttttt 3300
 ccttttgcca tggaaatctgg gtgggagagg atactgcggg caccagaatg ctaaagtttc 3360
 ctaacatfff gaagtttctg tagttcatcc ttaatcctga caccatgta aatgtccaaa 3420
 atgttgatct tccactgcaa atttcaaaag ccttgtcaat ggtcaagcgt gcagcttggt 3480
 cagcggttct tctgaggag cggacaccgg gttacattac taatgagagt tgggtagaac 3540

 tctctgagat gtgttcagat agtgaattg ctacattctc tgatgtagtt aagtatttac 3600
 agatgttaaa tggagtattt ttattttatg tatatactat acaacaatgt tcttttttgt 3660
 tacagctatg cactgtaaat gcagccttct tttcaaaact gctaaatttt tcttaatcaa 3720
 gaattttcaa atgtaattat gaggtgaaac aattattgta cactaacata tttagaagct 3780
 gaacttactg cttatatata tttgattgta aaaacaaaaa gacagtgtgt gtgtctgttg 3840
 agtgcaacaa gagcaaaatg atgctttccg cacatccatc ccttaggtga gcttcaatct 3900
 aagcatcttg tcaagaaata tctagtccc ctaaagggtat taaccacttc tgcgatattt 3960

 ttccacattt tctgtcgtct tgtttttctt tgaagtttta tacactggat ttgttagggg 4020
 aatgaaattt tctcatctaa aatttttcta gaagatatca tgattttatg taaagtctct 4080
 caatgggtaa ccattaagaa atgtttttat tttctctatc aacagtagtt ttgaaactag 4140
 aagtcaaaaa tctttttaaa atgctgtttt gttttaattt ttgtgatttt aatttgatac 4200
 aaaatgctga ggtaataatt atagtatgat tttacaata attaatgtgt gtctgaagac 4260
 tatctttgaa gccagtattt ctttccttg gcagagtatg acgatggtat ttatctgtat 4320
 tttttacagt tatgcatcct gtataaatac tgatatttca ttcttttgtt tactaaagag 4380

 acatatttat cagttgcaga tagcctattt attataaatt atgagatgat gaaaataata 4440
 aagccagtgg aaattttcta cctaggatgc atgacaattg tcaggttgga gtgtaagtgc 4500
 ttcatttggg aaattcagct tttgcagaag cagtgtttct acttgacta gcatggcctc 4560
 tgacgtgacc atgggtgtgt tcttgatgac attgcttctg ctaaatttaa taaaaacttc 4620
 agaaaaacct ccattttgat catcaggatt tcacttgagt gtggagtccc tggaaatggaa 4680
 ttcagtaaca ttiggagtgt gtattcaagt ttctaaattg agattcgatt actgtttggc 4740
 tgacatgact tttctggaag acatgataca cctactactc aattgttctt ttcctttctc 4800

tcgccaaca cgatcttgta agatggattt cacccccagg ccaatgcagc taattttgat 4860
 agctgcattc atttatcacc agcatattgt gttctgagtg aatccactgt ttgtcctgtc 4920
 ggatgcttgc ttgatttttt ggcttcttat ttctaagtag atagaaagca ataaaaatac 4980
 tatgaaatga aagaacttgt tcacagggtt tgcgttacaa cagtaacaca tctttaatcc 5040
 gcctaattct tgttgttctg taggttaaata gcaggatatt taactgtgtg aacgccaaac 5100
 taaagtttac agtctttctt tctgaatttt gagtatcttc tgtttagaaa taataataaa 5160
 aagactatta agagcaataa attattttta agaaatcgag atttagtaaa tcctattatg 5220

tgttcaagga ccacatgtgt tctctatttt gcctttaaat ttttgaac caattttaaa 5280
 tacattctcc tttttgccct ggattgttga catgagtga atacttggtt tcttttctta 5340
 ctatcaaaa gacagcacta cagatatcat attgaggatt aatttatccc ccctaccccc 5400
 agcctgacaa atattgttac catgaagata gttttcctca atggacttca aattgcatct 5460
 agaattagtg gagcttttgt atcttctgca gacactgtgg gtagcccatc aaaatgtaag 5520
 ctgtgctcct ctcatTTTTT tttttatttt tttgggagag aatatttcaa atgaacacgt 5580
 gcaccccatc atcactggag gcaaatTTTca gcatagatct gtaggatttt tagaagaccg 5640

tgggccattg ccttcatgcc gtggtaagta ccacatctac aattttggt accgaactgg 5700
 tgcttttagta atgtggattt ttttcttttt taaaagagat gtagcagaat aattcttcca 5760
 gtgcaacaaa atcaattttt tgctaaacga ctccgagaac aacagtTggg ctgtcaacat 5820
 tcaaagcagc agagagggaa ctttgcacta ttggggtagt atgtttgggt cagttgataa 5880
 aaggaaacct tttcatgcct ttagatgtga gcttccagta ggtaatgatt atgtgtcctt 5940
 tcttgatggc tgtaatgaga acttcaatca ctgtagtcta agacctgac tatagatgac 6000
 ctagaatagc catgtactat aatgtgatga ttctaaattt gtacctatgt gacagacatt 6060

ttcaataatg tgaactgctg atttgatgga gctactttaa gattttagg tgaaagtga 6120
 atactgttgg ttgaactatg ctgaagaggg aaagtgagcg attagttag cccttgccgg 6180
 gccttttttc cacctgccaa ttctacatgt attgttggg ttttattcat tgtatgaaaa 6240
 ttctgtgat tttttttaa tgtgcagtac acatcagcct cactgagcta ataaagggaa 6300
 acgaatgttt caaatctaaa aaaaaaaaaa aaaaa 6335

<210> 52

<211> 798

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 52

Met Ala Trp Asp Met Cys Asn Gln Asp Ser Glu Ser Val Trp Ser Asp

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

65 70 75 80
Asp Glu Glu Asn Glu Ala Asn Leu Leu Ala Val Leu Thr Glu Thr Leu
 85 90 95
Asp Ser Leu Pro Val Asp Glu Asp Gly Leu Pro Ser Phe Asp Ala Leu
 100 105 110
Thr Asp Gly Asp Val Thr Thr Asp Asn Glu Ala Ser Pro Ser Ser Met
 115 120 125
Pro Asp Gly Thr Pro Pro Pro Gln Glu Ala Glu Glu Pro Ser Leu Leu

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

195 200 205
Glu Leu Leu Lys Tyr Leu Thr Thr Asn Asp Asp Pro Pro His Thr Lys
210 215 220
Pro Thr Glu Asn Arg Asn Ser Ser Arg Asp Lys Cys Thr Ser Lys Lys
225 230 235 240
Lys Ser His Thr Gln Ser Gln Ser Gln His Leu Gln Ala Lys Pro Thr

245 250 255
Thr Leu Ser Leu Pro Leu Thr Pro Glu Ser Pro Asn Asp Pro Lys Gly

260 265 270
Ser Pro Phe Glu Asn Lys Thr Ile Glu Arg Thr Leu Ser Val Glu Leu

275 280 285
Ser Gly Thr Ala Gly Leu Thr Pro Pro Thr Thr Pro Pro His Lys Ala

290 295 300
Asn Gln Asp Asn Pro Phe Arg Ala Ser Pro Lys Leu Lys Ser Ser Cys

305 310 315 320
Lys Thr Val Val Pro Pro Pro Ser Lys Lys Pro Arg Tyr Ser Glu Ser

325 330 335
Ser Gly Thr Gln Gly Asn Asn Ser Thr Lys Lys Gly Pro Glu Gln Ser

340 345 350
Glu Leu Tyr Ala Gln Leu Ser Lys Ser Ser Val Leu Thr Gly Gly His

355 360 365
Glu Glu Arg Lys Thr Lys Arg Pro Ser Leu Arg Leu Phe Gly Asp His

370 375 380
Asp Tyr Cys Gln Ser Ile Asn Ser Lys Thr Glu Ile Leu Ile Asn Ile

385 390 395 400
Ser Gln Glu Leu Gln Asp Ser Arg Gln Leu Glu Asn Lys Asp Val Ser

405 410 415
Ser Asp Trp Gln Gly Gln Ile Cys Ser Ser Thr Asp Ser Asp Gln Cys

420 425 430
Tyr Leu Arg Glu Thr Leu Glu Ala Ser Lys Gln Val Ser Pro Cys Ser

435 440 445
Thr Arg Lys Gln Leu Gln Asp Gln Glu Ile Arg Ala Glu Leu Asn Lys

450 455 460
His Phe Gly His Pro Ser Gln Ala Val Phe Asp Asp Glu Ala Asp Lys

465 470 475 480
Thr Gly Glu Leu Arg Asp Ser Asp Phe Ser Asn Glu Gln Phe Ser Lys

485 490 495

Leu Pro Met Phe Ile Asn Ser Gly Leu Ala Met Asp Gly Leu Phe Asp
 500 505 510
 Asp Ser Glu Asp Glu Ser Asp Lys Leu Ser Tyr Pro Trp Asp Gly Thr
 515 520 525
 Gln Ser Tyr Ser Leu Phe Asn Val Ser Pro Ser Cys Ser Ser Phe Asn
 530 535 540
 Ser Pro Cys Arg Asp Ser Val Ser Pro Pro Lys Ser Leu Phe Ser Gln
 545 550 555 560
 Arg Pro Gln Arg Met Arg Ser Arg Ser Arg Ser Phe Ser Arg His Arg
 565 570 575
 Ser Cys Ser Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Gly
 580 585 590
 Ser Arg Ser Ser Ser Arg Ser Cys Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser His Tyr
 595 600 605
 Arg His Arg Thr His Arg Asn Ser Pro Leu Tyr Val Arg Ser Arg Ser
 610 615 620
 Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Arg Pro Arg Tyr Asp Ser Tyr Glu Glu Tyr
 625 630 635 640
 Gln His Glu Arg Leu Lys Arg Glu Glu Tyr Arg Arg Glu Tyr Glu Lys
 645 650 655
 Arg Glu Ser Glu Arg Ala Lys Gln Arg Glu Arg Gln Arg Gln Lys Ala
 660 665 670
 Ile Glu Glu Arg Arg Val Ile Tyr Val Gly Lys Ile Arg Pro Asp Thr
 675 680 685
 Thr Arg Thr Glu Leu Arg Asp Arg Phe Glu Val Phe Gly Glu Ile Glu
 690 695 700
 Glu Cys Thr Val Asn Leu Arg Asp Asp Gly Asp Ser Tyr Gly Phe Ile
 705 710 715 720
 Thr Tyr Arg Tyr Thr Cys Asp Ala Phe Ala Ala Leu Glu Asn Gly Tyr
 725 730 735
 Thr Leu Arg Arg Ser Asn Glu Thr Asp Phe Glu Leu Tyr Phe Cys Gly

740 745 750
 Arg Lys Gln Phe Phe Lys Ser Asn Tyr Ala Asp Leu Asp Ser Asn Ser
 755 760 765
 Asp Asp Phe Asp Pro Ala Ser Thr Lys Ser Lys Tyr Asp Ser Leu Asp

770 775 780
 Phe Asp Ser Leu Leu Lys Glu Ala Gln Arg Ser Leu Arg Arg
 785 790 795

<210> 53

<211> 6681

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 53

gcggtctctc gctctgcgcg cacacaccac acacacgcac acgcacacac acgcgcgcac 60
 acacgcagcc ggcacaggcg gcggcggcgg ctgcccaagt caggacgaac ctatctaggt 120
 accgtcttga gaaggcggca gcggcggcgg cggcggcggc ggccggcagcc cgagcatccc 180

tcctctcccc gagagggagc accgccgaga gtttccgttc cctttgccat tcccttcccc 240
 ctctttttct tttattttcg agagaatttc ttcttggtt attggtttta tttgatTTTT 300
 aaaatttttg gttgcttttg tgtatgtgtg cttttttttt ctttcctcat tttatttgca 360
 tccagagcat ggccgggtgc gggctgtcgg aagacacctt cttctcttcc ttcttttaca 420
 actacggctc ctctgggaa accccttcca accaggtttt ttgcgaaaat cagtgaacta 480
 atattggtaa aattggagcc ccatggatga agggctacttt tgtgctgctc tggttggtga 540
 agaccagcct ctttgcccag atcttcctga acttgatctt tctgaactag atgtgaacga 600

cttgataca gacagctttc tgggtggact caagtgggtc agtgaccaat cagaaataat 660
 atccaatcag tacaacaatg agccttcaaa catatttgag aagatagatg aagagaatga 720
 ggcaaaactg ctagcagtc tcacagagac actagacagt ctccctgttg atgaagacgg 780
 attgccctca tttgatgcgc tgacagatgg agacgtgacc actgacaatg aggctagtc 840
 ttctccatg cctgacggca cccctccacc ccaggaggca gaagagccgt ctctacttaa 900
 gaagctctta ctggcaccag ccaacactca gctaagtat aatgaatgca gtggtctcag 960
 taccagaac catgcaaate acaatcacag gatcagaaca aacctgcaa ttgttaagac 1020

tgagaattca tggagcaata aagcgaagag tatttgtaa cagcaaaagc caciaaagacg 1080

tccctgctcg gagctttctca aatatctgac cacaaacgat gacctctctc acaccaaacc	1140
cacagagaac agaaacagca gcagagacaa atgcacctcc aaaaagaagt cccacacaca	1200
gtgcgagtca caacacttac aagccaaacc aacaacttta tctcttctc tgaccccaga	1260
gtcaccaaat gacccaagg gttccccatt tgagaacaag actattgaac gcaccttaag	1320
tgtggaactc tctggaactg caggcctaac tccaccacc actcctctc ataaagccaa	1380
ccaagataac ctttttaggg cttctccaaa gctgaagtcc tcttgcaaga ctgtggtgcc	1440
accaccatca aagaagccca ggtacagtga gtcttctggt acacaaggca ataactccac	1500
caagaaaggg ccggagcaat ccgagttgta tgcacaactc agcaagtcct cagtctctac	1560
tgggtggacac gaggaaagga agaccaagcg gcccagtcgt cggtctgttg gtgacctga	1620
ctattgccag tcaattaatt ccaaaacaga aatactcatt aatatatcac aggagctcca	1680
agactctaga caactagaaa ataaagatgt ctctctgat tggcaggggc agatttggtc	1740
ttccacagat tcagaccagt gctacctgag agagactttg gaggcaagca agcaggtctc	1800
tccttgacgc acaagaaaac agctccaaga ccaggaaatc cgagccgagc tgaacaagca	1860
cttcggtcat ccagtcgaag ctgtttttga cgacgaagca gacaagaccg gtgaactgag	1920
ggacagtgat ttcagtaatg aacaattctc caaactacct atgtttataa attcaggact	1980
agccatggat ggcctgtttg atgacagcga agatgaaagt gataaactga gctacccttg	2040
ggatggcacg caatcctatt cattgttcaa tgtgtctct tcttgttctt cttttaactc	2100
tccatgtaga gattctgtgt caccaccaa atccttattt tctcaaagac ccaaaggat	2160
gcgtctctgt tcaaggtcct tttctcgaca caggctgtgt tcccgatcac catattccag	2220
gtcaagatca aggtctccag gcagtagatc ctcttcaaga tcttgctatt actatgagtc	2280
aagccactac agacaccgca cgcaccgaaa ttctcccttg tatgtgagat cacgttcaag	2340
atgcacctac agccgtcggc ccaggtatga cagctacgag gaatatcagc acgagaggct	2400
gaagagggaa gaatatcgca gagagtatga gaagcgagag tctgagaggg ccaagcaaag	2460
ggagaggcag aggcagaagg caattgaaga gcgccgtgtg atttatgtcg gtaaaatcag	2520
acctgacaca acacggacag aactgaggga ccgttttgaa gtttttggtg aaattgagga	2580
gtgcacagta aatctgcggg atgatggaga cagctatggt ttcatctact accgttatac	2640
ctgtgatgct tttgctgctc ttgaaaatgg atacactttg cgcagggtcaa acgaaactga	2700
ctttgagctg tacttttgtg gacgcaagca atttttcaag tctaactatg cagacctaga	2760
ttcaaactca gatgactttg accctgcttc caccaagagc aagtatgact ctctggattt	2820
tgatagttaa ctgaaagaag ctgagagaag cttgcgcagg taacatgttc cctagctgag	2880
gatgacagag ggatggcgaa tacctcatgg gacagcgct ccttcctaa agactattgc	2940

aagtcaact taggaatttc tcctacttta cactctctgt acaaaaacaa aacaaaacaa	3000
caacaatata acaagaacaa caacaacaat aacaacaatg gtttacctga acacagctgc	3060
tgaagaggca agagacagaa tgatatccag taagcacatg tttattcatg ggtgtcagct	3120
ttgctttttc tggagtctct tggatgatga gtgtgcgtgt gtgcatgtat gtgtgtgtgt	3180
atgtatgtgt gtgtgtgtgt tgccttggttt aggggaagta tgtgtgggta catgtgagga	3240
ctggggggcac ctgaccagaa tgcgcaaggg caaacattt caaatggcag cagttccatg	3300
aagacacgct taaaacctag aacttcaaaa tgttcgtatt ctattcaaaa ggaaatatat	3360
atatatatat atatatatat atatatatat ataaattaaa aaggaaagaa aactaacaac	3420
caaccaacca accaaccaac cacaaccac cctaaaatga cagccgctga tgtctgggca	3480
tcagcctttg tactctgttt ttttaagaaa gtgcagaatc aacttgaagc aagctttctc	3540
tcataacgta atgattatat gacaatcctg aagaaaccac aggttccata gaactaatat	3600
cctgtctctc tctctctctc tctctctctc tttttttttt ctttttctt ttgcatgga	3660
atctgggtgg gagaggatac tgcgggcacc agaattgctaa agtttcttaa cattttgaag	3720
tttctgtagt tcatccttaa tcttgacacc catgtaaatg tccaaaatgt tgatcttcca	3780
ctgcaaatit caaaagcctt gtcaatggtc aagcgtgcag cttgttcagc ggttctttct	3840
gaggagcggg caccgggtta cattactaat gagagtggg tagaactctc tgagatgtgt	3900
tcagatagtg taattgctac attctctgat gtagttaagt atttacagat gttaatgga	3960
gtatttttat tttatgtata tactatacaa caatgttctt tttgtttaca gctatgcact	4020
gtaaatgcag cttcttttc aaaactgcta aatttttctt aatcaagaat attcaaatgt	4080
aattatgagg tgaacaatt attgtacact aacatattta gaagctgaac ttactgctta	4140
tatatatttg attgtaaaa caaaaagaca gtgtgtgtgt ctgttgagtg caacaagagc	4200
aaaatgatgc tttccgcaca tccatccctt aggtgagctt caatctaagc atcttgtcaa	4260
gaaatatcct agtcccctaa aggtattaac cacttctgcg atatttttcc acattttctt	4320
gtcgtttgtt tttctttgaa gttttataca ctggatttgt taggggaatg aaattttctc	4380
atctaaaatt ttctagaag atatcatgat tttatgtaaa gtctctcaat gggttaaccat	4440
taagaaatgt tttattttc tctatcaaca gtagttttga aactagaagt caaaaatctt	4500
tttaaaatgc tgttttgttt taatttttgt gattttaatt tgatacaaaa tgctgaggta	4560
ataattatag taigattttt acaataatta atgtgtgtct gaagactatc ttgaagcca	4620
gtatttcttt ccttggcag agtatgacga tggatattat ctgtattttt tacagttatg	4680
catcctgtat aaatactgat atttcattcc tttgtttact aaagagacat atttatcagt	4740

tcgagatagc ctatttatta taaattatga gatgatgaaa ataataaagc cagtggaaat	4800
tttctaccta ggatgcatga caattgtcag gttggagtgt aagtgttca tttgggaaat	4860
tcagcttttg cagaagcagt gtttctactt gcactagcat ggctctgac gtgacatgg	4920
tgttgttctt gatgacattg cttctgctaa atttaataaa aacttcagaa aaacctccat	4980
tttgatcatc aggatttcat ctgagtgtgg agtccctgga atggaattca gtaacatttg	5040
gagtgtgtat tcaagtttct aaattgagat tcgattactg tttggctgac atgacttttc	5100
tggaagacat gatacaccta ctactcaatt gttcttttcc tttctctcgc ccaacacgat	5160
cttgtaagat ggatttcacc cccaggccaa tgcagctaata tttgatagct gcattcattt	5220
atcaccagca tatttgttgc tgagtgaatc cactgtttgt cctgtcggat gcttgcttga	5280
ttttttggct tcttatttct aagtagatag aaagcaataa aaatactatg aaatgaaaga	5340
acttgttcac aggttctgcg ttacaacagt aacacatctt taatccgcct aattcttgtt	5400
gttctgtagg ttaaatgcag gtattttaac tgttgtgaacg ccaaactaaa gtttacagtc	5460
tttctttctg aattttgagt atcttctgtt gtagaataat aataaaaaga ctattaagag	5520
caataaatta tttttaagaa atcgagattt agtaaatcct attatgtgtt caaggaccac	5580
atgtgttctc tattttgctt taaattttt gtgaaccaat tttaaataca ttctcctttt	5640
tgccctggat tgttgacatg agtgaatac ttggtttctt ttcttactta tcaaaagaca	5700
gcactacaga tatcatattg aggattaatt tatccccct acccccagcc tgacaaatat	5760
tgttaccatg aagatagttt tcttcaatgg acttcaaatt gcactagaa ttagtggagc	5820
ttttgtatct tctgcagaca ctgtgggtag cccatcaaaa tgtaagctgt gctcctctca	5880
tttttatttt tatttttttg ggagagaata ttccaatga acacgtgcac cccatcatca	5940
ctggaggcaa atttcagcat agatctgtag gattttttaga agaccgtggg ccattgcctt	6000
catgccgtgg taagtaccac atctacaatt ttggtaacg aactggtgct ttagtaatgt	6060
ggattttttt cttttttaa agagatgtag cagaataatt cttccagtgc aacaaaatca	6120
attttttgc aaacgactcc gagaacaaca gttgggtgt caacattcaa agcagcagag	6180
agggaacttt gcactattgg ggtatgatgt ttgggtcagt tgataaaagg aaaccttttc	6240
atgcctttag atgtgagctt ccagtaggta atgattatgt gtcctttctt gatggctgta	6300
atgagaactt caatcactgt agtctaagac ctgatctata gatgacctag aatagccatg	6360
tactataatg tgatgattct aaatttgtac ctatgtgaca gacattttca ataattgtgaa	6420
ctgctgattt gatggagcta ctttaagatt ttaggtgaa agtgtaatac tgttggttga	6480

actatgctga agagggaaag tgagcgatta gttgagccct tgccgggcct tttttccacc 6540
 tgccaattct acatgtattg ttgtggtttt attcattgta tgaaaattcc tgtgattttt 6600
 tttaaatgtg cagtacacat cagcctcact gagctaataa agggaaacga atgtttcaaa 6660
 tctaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 6681

<210> 54

<211> 786

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 54

Met Asp Glu Gly Tyr Phe Cys Ala Ala Leu Val Gly Glu Asp Gln Pro

1 5 10 15

Leu Cys Pro Asp Leu Pro Glu Leu Asp Leu Ser Glu Leu Asp Val Asn

20 25 30

Asp Leu Asp Thr Asp Ser Phe Leu Gly Gly Leu Lys Trp Cys Ser Asp

35 40 45

Gln Ser Glu Ile Ile Ser Asn Gln Tyr Asn Asn Glu Pro Ser Asn Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Glu Thr Leu Asp Ser Leu Pro Val Asp Glu Asp Gly Leu Pro Ser

85 90 95

Phe Asp Ala Leu Thr Asp Gly Asp Val Thr Thr Asp Asn Glu Ala Ser

100 105 110

Pro Ser Ser Met Pro Asp Gly Thr Pro Pro Pro Gln Glu Ala Glu Glu

115 120 125

Pro Ser Leu Leu Lys Lys Leu Leu Leu Ala Pro Ala Asn Thr Gln Leu

130 135 140

Ser Tyr Asn Glu Cys Ser Gly Leu Ser Thr Gln Asn His Ala Asn His

145 150 155 160

Asn His Arg Ile Arg Thr Asn Pro Ala Ile Val Lys Thr Glu Asn Ser

165 170 175

Trp Ser Asn Lys Ala Lys Ser Ile Cys Gln Gln Gln Lys Pro Gln Arg
 180 185 190
 Arg Pro Cys Ser Glu Leu Leu Lys Tyr Leu Thr Thr Asn Asp Asp Pro
 195 200 205

 Pro His Thr Lys Pro Thr Glu Asn Arg Asn Ser Ser Arg Asp Lys Cys
 210 215 220
 Thr Ser Lys Lys Lys Ser His Thr Gln Ser Gln Ser Gln His Leu Gln
 225 230 235 240
 Ala Lys Pro Thr Thr Leu Ser Leu Pro Leu Thr Pro Glu Ser Pro Asn
 245 250 255
 Asp Pro Lys Gly Ser Pro Phe Glu Asn Lys Thr Ile Glu Arg Thr Leu
 260 265 270

 Ser Val Glu Leu Ser Gly Thr Ala Gly Leu Thr Pro Pro Thr Thr Pro
 275 280 285
 Pro His Lys Ala Asn Gln Asp Asn Pro Phe Arg Ala Ser Pro Lys Leu
 290 295 300
 Lys Ser Ser Cys Lys Thr Val Val Pro Pro Pro Ser Lys Lys Pro Arg
 305 310 315 320
 Tyr Ser Glu Ser Ser Gly Thr Gln Gly Asn Asn Ser Thr Lys Lys Gly
 325 330 335

 Pro Glu Gln Ser Glu Leu Tyr Ala Gln Leu Ser Lys Ser Ser Val Leu
 340 345 350
 Thr Gly Gly His Glu Glu Arg Lys Thr Lys Arg Pro Ser Leu Arg Leu
 355 360 365
 Phe Gly Asp His Asp Tyr Cys Gln Ser Ile Asn Ser Lys Thr Glu Ile
 370 375 380
 Leu Ile Asn Ile Ser Gln Glu Leu Gln Asp Ser Arg Gln Leu Glu Asn
 385 390 395 400

 Lys Asp Val Ser Ser Asp Trp Gln Gly Gln Ile Cys Ser Ser Thr Asp
 405 410 415
 Ser Asp Gln Cys Tyr Leu Arg Glu Thr Leu Glu Ala Ser Lys Gln Val

420 425 430
 Ser Pro Cys Ser Thr Arg Lys Gln Leu Gln Asp Gln Glu Ile Arg Ala
 435 440 445
 Glu Leu Asn Lys His Phe Gly His Pro Ser Gln Ala Val Phe Asp Asp
 450 455 460

 Glu Ala Asp Lys Thr Gly Glu Leu Arg Asp Ser Asp Phe Ser Asn Glu
 465 470 475 480
 Gln Phe Ser Lys Leu Pro Met Phe Ile Asn Ser Gly Leu Ala Met Asp
 485 490 495
 Gly Leu Phe Asp Asp Ser Glu Asp Glu Ser Asp Lys Leu Ser Tyr Pro
 500 505 510
 Trp Asp Gly Thr Gln Ser Tyr Ser Leu Phe Asn Val Ser Pro Ser Cys
 515 520 525

 Ser Ser Phe Asn Ser Pro Cys Arg Asp Ser Val Ser Pro Pro Lys Ser
 530 535 540
 Leu Phe Ser Gln Arg Pro Gln Arg Met Arg Ser Arg Ser Arg Ser Phe
 545 550 555 560
 Ser Arg His Arg Ser Cys Ser Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Ser Arg Ser
 565 570 575
 Arg Ser Pro Gly Ser Arg Ser Ser Ser Arg Ser Cys Tyr Tyr Tyr Glu
 580 585 590

 Ser Ser His Tyr Arg His Arg Thr His Arg Asn Ser Pro Leu Tyr Val
 595 600 605
 Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Arg Pro Arg Tyr Asp Ser
 610 615 620
 Tyr Glu Glu Tyr Gln His Glu Arg Leu Lys Arg Glu Glu Tyr Arg Arg
 625 630 635 640
 Glu Tyr Glu Lys Arg Glu Ser Glu Arg Ala Lys Gln Arg Glu Arg Gln
 645 650 655

 Arg Gln Lys Ala Ile Glu Glu Arg Arg Val Ile Tyr Val Gly Lys Ile
 660 665 670

Arg Pro Asp Thr Thr Arg Thr Glu Leu Arg Asp Arg Phe Glu Val Phe
675 680 685
Gly Glu Ile Glu Glu Cys Thr Val Asn Leu Arg Asp Asp Gly Asp Ser
690 695 700
Tyr Gly Phe Ile Thr Tyr Arg Tyr Thr Cys Asp Ala Phe Ala Ala Leu
705 710 715 720

Glu Asn Gly Tyr Thr Leu Arg Arg Ser Asn Glu Thr Asp Phe Glu Leu
725 730 735
Tyr Phe Cys Gly Arg Lys Gln Phe Phe Lys Ser Asn Tyr Ala Asp Leu
740 745 750
Asp Ser Asn Ser Asp Asp Phe Asp Pro Ala Ser Thr Lys Ser Lys Tyr
755 760 765
Asp Ser Leu Asp Phe Asp Ser Leu Leu Lys Glu Ala Gln Arg Ser Leu
770 775 780

Arg Arg

785

<210> 55

<211> 6545

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 55

agaagccact ttaaaaaaca aagcaaaagg ctgagaggta acagcctcca gigaatctga	60
tccatgtgta aggaaaacag gatgcgtccc tggaccggct ggtagcaaga tttatgtttc	120
agaatattgc aacataactt ctttcctctt gttgcctttg tgcattgttt gaaggaggag	180
aataaaggac tacttttgca gcacagcagt ctgtaaagat ggatggcatg gggttagttt	240
aaatagcata ttggcctttc tgggtcactg tgggcaacct tgtccctggt ttattttaac	300
acctgcttta atgcctccat gatacaactg aatgggcatc tttcattcat tcgtctgtta	360
cttctgaatg aagctacttg gggttcgtta gaatgatggc aagtgagaat gcagtcgtct	420
ctaggtcatt acttgtaata cgttctgagg actgcctttg ctgatggggg gagaaggact	480
ctcacagctg tagccagcgt tcatgttttg tcattgctgg aactctcagg aagcctgaaa	540
ctgtgaactt tgtagcagaa aaggaagata gatgaagaga atgaggcaaa cttgctagca	600

gtcctcacag agacactaga cagtctccct gtggatgaag acggattgcc ctcatattgat	660
gcgctgacag atggagacgt gaccactgac aatgaggcta gtccttcctc catgcctgac	720
ggcacccctc caccacagga ggcagaagag ccgtctctac ttaagaagct ctacttgga	780
ccagccaaca ctacgctaag ttataatgaa tgcagtggtc tcagtlacca gaaccatgca	840
aatcacaatc acaggatcag aacaaaccct gcaattgtta agactgagaa ttcattggagc	900
aataaagcga agagtatttg tcaacagcaa aagccacaaa gacgtccctg ctcgagcctt	960
ctcaaatatc tgaccacaaa cgatgaccct cctcacacca aaccacaga gaacagaaac	1020
agcagcagag acaaatgac ctcacaaaag aagtcaccaca cacagtcgca gtcacaacac	1080
ttacaagcca aaccaacaac tttatctctt cctctgaccc cagagtcacc aaatgacccc	1140
aagggttccc catttgagaa caagactatt gaacgcacct taagtgtgga actctctgga	1200
actgcaggcc taactccacc caccactcct cctcataaag ccaaccaaga taacctttt	1260
agggcttctc caaagctgaa gtctctctgc aagactgtgg tgccaccacc atcaaagaag	1320
cccaggtaca gtgagtcttc tggtagacaa ggcaataact ccaccaagaa agggccggag	1380
caatccgagt tgtatgcaca actcagcaag tctcagtc tcaactggtg acacaggaa	1440
aggaagacca agcggcccag tctgcgctg tttggtgacc atgactattg ccagtcaatt	1500
aattccaaaa cagaaatact cattaatata tcacaggagc tccaagactc tagacaacta	1560
gaaaataaag atgtctctc tgattggcag gggcagattt gttcttcac agattcagac	1620
cagtgtacc tgagagagac ttgaggga agcaagcagg tctctcttg cagcacaga	1680
aaacagctcc aagaccagga aatccgagcc gagctgaaca agcaattcgg tcatccagc	1740
caagctgttt ttgacgacga agcagacaag accggtgaac tgagggacag tgatttcagt	1800
aatgaacaat tctccaaact acctatgttt ataaattcag gactagccat ggatggcctg	1860
tttgatgaca gcgaagatga aagtataaaa ctgagctacc cttgggatgg cacgcaatcc	1920
tattcattgt tcaatgtgtc tcttcttgt tcttcttta actctccatg tagagattct	1980
gtgtcaccac ccaaatcctt attttctcaa agaccccaaa ggatgcgctc tcgttcaagg	2040
tcttttctc gacacaggtc gtgttcccga tcacatatt ccaggtaag atcaaggtct	2100
ccaggcagta gatcctcttc aagatcctgc tattactatg agtcaagcca ctacagacac	2160
cgcacgcacc gaaattctcc cttgtatgtg agatcacgtt caagatcgcc ctacagccgt	2220
cggcccaggt atgacagcta cgaggaatat cagcacgaga ggctgaagag ggaagaatat	2280
cgcagagagt atgagaagcg agagtctgag agggccaagc aaaggagag gcagaggcag	2340

aaggcaattg aagagcgccg tgtgatttat gtcggtaaaa tcagacctga cacaacacgg	2400
acagaactga gggaccgttt tgaagttttt ggtgaaattg aggagtgcac agtaaatctg	2460
cgggatgatg gagacagcta tggtttcatt acctaccgtt atacctgtga tgcttttgc	2520
gctcttgaaa atggatacac ttgctgcagg tcaaacgaaa ctgactttga gctgtacttt	2580
tgtggacgca agcaattttt caagctaac tatgcagacc tagattcaaa ctcatatgac	2640
tttgacctg ctccaccaa gagcaagtat gactctctgg atttgatag ttactgaaa	2700
gaagctcaga gaagcttgcg caggtaacat gtccctagc tgaggatgac agagggatgg	2760
cgaatactc atgggacagc gcgtccttc ctaaagacta ttgcaagtca tacttaggaa	2820
tttctctac ttiacactct ctgtacaaaa aaaaaacaaa acaacaacaa tacaacaaga	2880
acaacaacaa caataaac aatggtttac atgaacacag ctgctgaaga ggcaagagac	2940
agaatgatat ccagtaagca catgtttatt catgggtgtc agctttgctt ttcctggagt	3000
ctcttggatg tggagtgtgc gtgtgtgcat gtatgtgtgt gtgtatgtat gtgtgtggtg	3060
tgtgtgcttg gtttagggga agtatgtgtg ggtacatgtg aggactgggg gcacctgacc	3120
agaatgcgca agggcaaac atttcaaatg gcagcagttc catgaagaca cgcttaaac	3180
ctagaacttc aaaaatttcg tattctattc aaaaggaaat atatatatat atatatatat	3240
atatatatat atatatatat taaaaaggaa agaaaactaa caaccaacca accaaccaac	3300
caaccacaaa ccacctaaa atgacagccg ctgatgtctg ggcatcagcc tttgtactct	3360
gtttttttta gaaagtgcag aatcaacttg aagcaagctt tctctcataa cgtaatgatt	3420
atatgacaat cctgaagaaa ccacaggttc catagaacta atatcctgtc tctctctctc	3480
tctctctctc tctctttttt tttctttttt ccttttgcca tggaaatctgg gtgggagagg	3540
atactgcggg caccagaatg ctaaagtttc ctaacatttt gaagtttctg tagttcatcc	3600
ttaatcctga caccatgta aatgtccaaa atgttgatct tccactgcaa atttcaaaag	3660
ccttgtcaat ggtcaagcgt gcagcttgtt cagcggttct tctgaggag cggacaccgg	3720
gttacattac taatgagagt tgggtagaac tctctgagat gtgttcagat agtgtaattg	3780
ctacattctc tgatgtagtt aagtatttac agatgttaaa tggagtattt ttattttatg	3840
tataactat acaacaatgt tcttttttgt tacagctatg cactgtaaat gcagccttct	3900
tttcaaaact gctaaatttt tcttaatcaa gaatatcaa atgtaattat gagtgaaac	3960
aattattgta cactaacata tttagaagct gaacttactg cttatatata ttgattgta	4020
aaaacaaaaa gacagtgtgt gtgtctgttg agtgaacaa gagcaaaatg atgctttccg	4080

cacatccatc ccttaggtga gcttcaatct aagcatcttg tcaagaaata tcctagtccc 4140
 cttaaaggat taaccacttc tgcgatattt ttccacattt tcttgcgct tgtttttctt 4200
 tgaagtttta tacactggat ttgttagggg aatgaaattt tctcatctaa aatttttcta 4260
 gaagatatca tgattttatg taaagtctct caatgggtaa ccattaagaa atgtttttat 4320
 tttctctatc aacagtagtt ttgaaactag aagtcaaaaa tctttttaaa atgctgtttt 4380
 gttttaattt ttgtgatttt aatttgatac aaaatgctga ggtaataatt atagtatgat 4440
 ttttacaata attaatgtgt gtctgaagac tatctttgaa gccagtattt ctttccttg 4500

 gcagagtatg acgatgggat ttatctgtat tttttacagt tatgcatcct gtataaatac 4560
 tgatatttca ttccittgtt tactaaagag acatatattt cagttgcaga tagcctattt 4620
 attataaatt atgagatgat gaaaataata aagccagtgg aaattttcta cctaggatgc 4680
 atgacaattg tcaggttgga gtgtaagtgc ttcatctggg aaattcagct ttgacagaag 4740
 cagtgtttct acttgacta gcatggcctc tgacgtgacc atgggtgtgt tcttgatgac 4800
 attgcttctg ctaaatttaa taaaaacttc agaaaaacct ccattttgat catcaggatt 4860
 tcacttgagt gtggagtccc tggaatggaa ttcagtaaca tttggagtgt gtattcaagt 4920

 ttctaattg agattcgatt actgtttggc tgacatgact tttctggaag acatgataca 4980
 cctactactc aattgttctt ttctttctc tcgccaaca cgatcttgta agatggattt 5040
 cacccccagg ccaatgcagc taattttgat agctgcattc atttaccac agcatattgt 5100
 gttctgagtg aatccactgt ttgtcctgtc ggatgcttgc ttgatttttt ggcttcttat 5160
 ttctaagtag atagaaagca ataaaaatac tatgaaatga aagaacttgt tcacaggttc 5220
 tgcgttacia cagtaacaca tctttaatcc gcctaattct tgttgttctg taggttaaat 5280
 gcaggatttt taactgtgtg aacgccaac taaagtttac agtctttctt tctgaatttt 5340

 gagtatcttc tgtttagaa taataataaa aagactatta agagcaataa attattttta 5400
 agaaatcgag atttagtaaa tcctattatg tgttcaagga ccacatgtgt tctctatttt 5460
 gcctttaaat ttttgtgaac caattttaaa tacattctcc tttttgcct ggattgttga 5520
 catgagtgga atacttggtt tcttttctta cttatcaaaa gacagcacta cagatatcat 5580
 attgaggatt aatttatccc cctaccccc agcctgacaa atattgttac catgaagata 5640
 gttttctca atggacttca aattgcatct agaattagt gagcttttgt atcttctgca 5700
 gacactgtgg gtagcccatc aaaatgtaag ctgtgtcct ctcattttta tttttatttt 5760

 tttgggagag aatatttcaa atgaacacgt gcaccccatc atcactggag gcaaatttca 5820
 gcatagatct gtaggatttt tagaagaccg tgggcatgtg cttcatgcc gtggtaagta 5880
 ccacatctac aattttggtc accgaactgg tgcttttagta atgtggattt ttttcttttt 5940

taaaagagat gtagcagaat aattcttcca gtgcaacaaa atcaattttt tgctaaacga 6000
ctccgagaac aacagttggg ctgtcaacat tcaaagcagc agagagggaa ctttgacta 6060
ttggggatatg atgtttgggt cagttgataa aaggaaacct tttcatgcct ttagatgtga 6120
gcttcagta ggtaatgatt atgtgtcctt tcttgatggc tgtaatgaga acttcaatca 6180

ctgtagtcta agacctgac tatagatgac ctagaatagc catgtactat aatgtgatga 6240
ttctaaattt gtacctatgt gacagacatt ttcaataatg tgaactgctg atttgatgga 6300
gctactttaa gattttagg tgaaagtgt atactgttg ttgaactatg ctgaagaggg 6360
aaagtgagcg attagttgag cccttgccgg gccttttttc cacctgccaa ttctacatgt 6420
attgttgagg ttttattcat tgtatgaaaa ttcctgtgat tttttttaa tgtgcagtac 6480
acatcagcct cactgagcta ataaagggaa acgaatgttt caaatctaaa aaaaaaaaaa 6540
aaaaa 6545

<210> 56

<211> 671

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 56

Met Pro Asp Gly Thr Pro Pro Pro Gln Glu Ala Glu Glu Pro Ser Leu

1 5 10 15

Leu Lys Lys Leu Leu Leu Ala Pro Ala Asn Thr Gln Leu Ser Tyr Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Arg Thr Asn Pro Ala Ile Val Lys Thr Glu Asn Ser Trp Ser Asn

50 55 60

Lys Ala Lys Ser Ile Cys Gln Gln Gln Lys Pro Gln Arg Arg Pro Cys

65 70 75 80

Ser Glu Leu Leu Lys Tyr Leu Thr Thr Asn Asp Asp Pro Pro His Thr

85 90 95

Lys Pro Thr Glu Asn Arg Asn Ser Ser Arg Asp Lys Cys Thr Ser Lys

100 105 110

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

115 120 125

Thr Thr Leu Ser Leu Pro Leu Thr Pro Glu Ser Pro Asn Asp Pro Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Leu Ser Gly Thr Ala Gly Leu Thr Pro Pro Thr Thr Pro Pro His Lys

165 170 175

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

180 185 190

Cys Lys Thr Val Val Pro Pro Pro Ser Lys Lys Pro Arg Tyr Ser Glu

195 200 205

Ser Ser Gly Thr Gln Gly Asn Asn Ser Thr Lys Lys Gly Pro Glu Gln

210 215 220

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

225 230 235 240

His Glu Glu Arg Lys Thr Lys Arg Pro Ser Leu Arg Leu Phe Gly Asp

245 250 255

His Asp Tyr Cys Gln Ser Ile Asn Ser Lys Thr Glu Ile Leu Ile Asn

260 265 270

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

275 280 285

Ser Ser Asp Trp Gln Gly Gln Ile Cys Ser Ser Thr Asp Ser Asp Gln

290 295 300

Cys Tyr Leu Arg Glu Thr Leu Glu Ala Ser Lys Gln Val Ser Pro Cys

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys His Phe Gly His Pro Ser Gln Ala Val Phe Asp Asp Glu Ala Asp

340 345 350

Lys Thr Gly Glu Leu Arg Asp Ser Asp Phe Ser Asn Glu Gln Phe Ser

355 360 365
 Lys Leu Pro Met Phe Ile Asn Ser Gly Leu Ala Met Asp Gly Leu Phe

 370 375 380
 Asp Asp Ser Glu Asp Glu Ser Asp Lys Leu Ser Tyr Pro Trp Asp Gly
 385 390 395 400
 Thr Gln Ser Tyr Ser Leu Phe Asn Val Ser Pro Ser Cys Ser Ser Phe
 405 410 415
 Asn Ser Pro Cys Arg Asp Ser Val Ser Pro Pro Lys Ser Leu Phe Ser
 420 425 430
 Gln Arg Pro Gln Arg Met Arg Ser Arg Ser Arg Ser Phe Ser Arg His

 435 440 445
 Arg Ser Cys Ser Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro
 450 455 460
 Gly Ser Arg Ser Ser Ser Arg Ser Cys Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser His
 465 470 475 480
 Tyr Arg His Arg Thr His Arg Asn Ser Pro Leu Tyr Val Arg Ser Arg
 485 490 495
 Ser Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Arg Pro Arg Tyr Asp Ser Tyr Glu Glu

 500 505 510
 Tyr Gln His Glu Arg Leu Lys Arg Glu Glu Tyr Arg Arg Glu Tyr Glu
 515 520 525
 Lys Arg Glu Ser Glu Arg Ala Lys Gln Arg Glu Arg Gln Arg Gln Lys
 530 535 540
 Ala Ile Glu Glu Arg Arg Val Ile Tyr Val Gly Lys Ile Arg Pro Asp
 545 550 555 560
 Thr Thr Arg Thr Glu Leu Arg Asp Arg Phe Glu Val Phe Gly Glu Ile

 565 570 575
 Glu Glu Cys Thr Val Asn Leu Arg Asp Asp Gly Asp Ser Tyr Gly Phe
 580 585 590
 Ile Thr Tyr Arg Tyr Thr Cys Asp Ala Phe Ala Ala Leu Glu Asn Gly
 595 600 605

Tyr Thr Leu Arg Arg Ser Asn Glu Thr Asp Phe Glu Leu Tyr Phe Cys
 610 615 620
 Gly Arg Lys Gln Phe Phe Lys Ser Asn Tyr Ala Asp Leu Asp Ser Asn

625 630 635 640
 Ser Asp Asp Phe Asp Pro Ala Ser Thr Lys Ser Lys Tyr Asp Ser Leu
 645 650 655
 Asp Phe Asp Ser Leu Leu Lys Glu Ala Gln Arg Ser Leu Arg Arg
 660 665 670

<210> 57

<211> 7667

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 57

gtccgggttc gcttgccctcg tcagcgctccg cgtttttccc ggcccccccc aacccccccg 60

gacaggaccc ccttgagctt gtccttcagc tgccaccatg agcgaccaag atcactccat 120

ggatgaaatg acagctgtgg tgaaaattga aaaaggagtt ggtggcaata atgggggcaa 180

tggtaatggt ggtgggtgctt ttccacaggc tcgaagtagc agcacaggca gtagcagcag 240

cactggagga ggagggcagg agtcccagcc atcccccttg gctctgctgg cagcaacttg 300

cagcagaatt gaggcaccca atgagaacag caacaactcc caggggcccga gtcagtcagg 360

gggaacaggt gagcttgacc tcacagccac acaactttca cagggtgcca atggctggca 420

gatcatctct tctctctctg gggctacccc tacctcaaag gaacagagtg gcagcagtac 480

caatggcagc aatggcagtg agtcttccaa gaatgcaca gtctctggtg ggcagtatgt 540

tgtggctgcc gctcccaact tacagaacca gcaagtcttg acaggactac ctggagtgat 600

gcctaataatt cagtatcaag taatcccaca gttccagacc gttgatgggc aacagctgca 660

gtttgctgcc actggggccc aagtgcagca ggatggttct ggtcaaatac agatcatacc 720

aggtgcaaac caacagatta tcacaaatcg aggaagtgga ggcaaatca ttgctgctat 780

gccaaacctt ctcagcagg ctgtccccct ccaaggcctg gctaataatg tactctcagg 840

acagactcag tatgtgacca atgtaccagt ggccctgaat gggaacatca ccttgctacc 900

tgtcaacagc gtttctgcag ctaccttgac tcccagctct caggcagtcg cgtacagcag 960

ctctgggtcc caggagagtg gctcacagcc tgtcacctca gggactacca tcagtctgcg 1020

cagcttggta tcatcacaag ccagttccag ctcccttttc accaatgcc aatagctactc	1080
aactactact accaccagca acatgggaat tatgaacttt actaccagt gatcatcagg	1140
gaccaactct caaggccaga caccacagag ggtcagtggg ctacaggggt ctgatgctct	1200
gaacatccag caaaaccaga catctggagg ctcatgcaa gcaggccagc aaaaagaagg	1260
agagcaaac cagcagacac agcagcaaca aattcttata cagcctcagc tagttcaagg	1320
gggacaggcc ctccaggccc tccaagcagc accattgtca gggcagacct ttacaactca	1380
agccatctcc caggaaaccc tccagaacct ccagcttcag gctgttccaa actctgggcc	1440
catcatctc cggacaccaa cagtggggcc caatggacag gtcagtggc agactctaca	1500
gtgcagaaac ctccaagttc agaaccacaa agcccaaaaca atcaccttag cccaatgca	1560
gggtgtttcc ttggggcaga ccagcagcag caacaccact ctacaccca ttgcctcagc	1620
tgcttccatt cctgctggca cagtactgt gaatgtgct caactctct ccatgccagg	1680
ctccagacc attaacctca gtgcattggg tacttcagga atccagggt acccaattca	1740
aggcctgccg ttggctatag caaatgccc aggtgatcat ggagctcagc ttggtctcca	1800
tggggctggt ggtgatgaa tacatgatga cacagcaggt ggagaggaag gagaaaacag	1860
cccagatgcc caacccaag ccggtcggag gacccggcgg gaagcatgca ctgccccta	1920
ctgtaaagac agtgaaggaa ggggctcggg ggatcctggc aaaaagaaac agcatatttg	1980
ccacatcaa ggctgtggga aagtgtatgg caagacctt cacctgcggg cacacttgcg	2040
ctggcataca ggcgagagge catttatgtg tacctgggt tactgtggga aacgcttcac	2100
acgttcggat gagctacaga ggcacaaacg tacacacaca ggtgagaaga aatttgctg	2160
ccctgagtgt cctaagcgt tcatgaggag tgaccacctg taaaacata tcaagaccca	2220
ccagaataag aaggaggacc caggtgtagc tctgagtgt ggcactttgc ccctggacag	2280
tggggcaggt tcagaaggca gtggcactgc cactccttca gcccttatta ccaccaatat	2340
ggtagccatg gaggccatct gtccagaggg cattgcccgt cttgccaaca gtggcatcaa	2400
cgatcatgag gtggcagatc tgcagtccat taatatcagt ggcaatggct tctgagatca	2460
ggcacccggg gccagagaca tatgggcat acccctaac cccgggatgc aaggtagcat	2520
gggtccaaga gacatggaag agagagccat gaagcattaa aatgcatggt gttgagaaga	2580
atcaggagag ggatacaaga gaggagatgg ggtcccggca cccatctgta tcatcagtgc	2640
ctctttgaag gtgggaacaa ttagtgaaaa ttctgttgg gccacgcttt gatgagcatt	2700
tgtttgacce cagtttcttc ttacacttct taccacagcc tacccttct gcatttctct	2760
tctcagctct tccatgatgg attccccccc ctttctaaa gccatcatgc cttgataaat	2820
atatatgac attgaaatc ttttaacaa aaaacagatt ctatattatt atatatatat	2880

atatatatat aaagatatat agagatgcat tcacaggggt tggctgggag gaggaagacc	2940
attctgtgac caaaatacct tggtcatttt ttttatattg ccttatttcc ctatggctga	3000
gccttgttgt gacacatcaa gcttttctgt agatgttgtc ttggtttccc accagcttaa	3060
gcgttcataat gccttgcttt tagttcataat atacatacat aatgtttttc ctttcttaat	3120
tttgtctttt tgtttgggat cagcttcttg cactccttcc ctaactcaac tgttgccgtc	3180
tcactttctc tcacttgatc acttcatgtt ttgtttttgt tactgcctgg atgaggcact	3240
tctgtcaatt ttttcaggac cttagtcca gcagcagaat ggaaaaatcc ttgaagccca	3300
ggctgatgct tgaagtaact gtggaggagg tgttcaaaat actactgacg caggcacctt	3360
cttggcgctg gagagtcaaa ggcatctccc ttcattagct gctctgagca tcaagaatta	3420
gaagtctttc agtggaaatg tacaagagtc cctttgaaga taataatctt ggctcagttt	3480
gtataaactg tcaaattttc aaataatagg tagggggcctt tcactaggaa aatcatgtgc	3540
tcagaagagg aaatgactcg tagtcagggt caggagttag tggagtattt ggactttggt	3600
actgctgtct tccaaggtag ctctaagttt tgatgtgtgg gcttctgagt ttatatctg	3660
aaaggaaata cacttctttt gaacatcccc actaggttct tttccattgt caataaggag	3720
catcagccag tgaatctgtt tcaggtttcc attctgcaga actcctcaa agcatgtgct	3780
agtggcaaga cagtggttct tatgatgttt tcccttaact tttccttgta tgttcttggg	3840
tggttcctaa gggaaaggga agcacatgat catgggaatg atagcccaga acaaaaagaa	3900
atcttgtctt accacagtgt tttataggag agattgggag aaatcatcct gttttctctg	3960
tgacctgatt tcagaagaga ctgatccaaa aattataacg gcagggaacc tagtgcatth	4020
ggcactgaga tttaaatgca accagaattg tctcaaggc ccagccataa aagcattgtc	4080
tctctcgacc tttcgttctc ttgttagaga gcttttctcact gtgaggaagt gtggaaaaat	4140
agctctgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtaatctgtt aggttgggga	4200
taggttttct gctagccaat attaaaagag acctgcaata aaaaaattac cctgatctga	4260
tagaaagcaa gtgtttttgt atgtgtgggt gaatgtgtgt tcatgcccgt atatgtctac	4320
acacagatga caaattatat ttgaaatcgt tggaaaataa attcagatca aaatgccttt	4380
caggccattt acctagaaat ctatcttaaa acctgggtat gttcctaagg tcatttcttt	4440
gcttatgcta aattaattac aattatgaat ggaggatatt ctactgtact tttttaaaaa	4500
gaaactatth ttgtgtttga aagtgaacc aacatccaga tctatagcag agtccttatt	4560
cttctcataa atctttttac tttggctaca aatagatgat ggtatgattc tattatatat	4620

tttatataaa atccatccaa attaagtttt gggttaagtgt gttgtttaat ctgaactata	4680
gtaacttaat actctaaaca atagttcact ccatttggtc ctttctccac agatgtaatt	4740
atgttttcaa ctcaggaact atggcaagga actttcccca gatcaaattc tattaacgct	4800
gagatacaag tcatcatgc acagccacta tcataccctt tattctcact gaaaggcaga	4860
actcagaacc tgttatttta tgtctgtaat catgtacttt ggcatctttt ggaggaaagg	4920
ggcaggataa ctactggaa tgtacagtat ttgctagtgt catttcaagg aatggaatct	4980
tctccagtat gaaattacca gatataaaat aatgtaatga tgctgaggat ataagctttt	5040
agaaggtaat ttgatggat ttttttctcg aatgaaaagc tgctggttta ccctcaaccc	5100
tattcattag cattaccatg agtgaattta tatctaatta tttccacttg ccctgttctc	5160
ttcacaccaa ggaagctcca gatccagtat cttgtttggc ctcaaacag aagcagcttc	5220
ttttgtctcc cagcagtagt gagccactca gtctcttcca caggaaagttt ggagcctaca	5280
ttccttgagt caggagctta ttacagaaaa accccgtttc cctgaacttt tggctaacag	5340
aaattaattt aactgacatg catattgatt ctgaaatttt tttcctaagt ttttttcatt	5400
tttttgaatg agttttttaa atttttttaga tgacaaaaac ttgcagggca ggggatgccc	5460
agaagagtgg tgagatagta aaacacttat tcctcatcc tttcaggttt tcaggttgcc	5520
catttatatt catttacatg tcatttgact gtctcacttt ttaccagaa cagtaacaac	5580
ccacaccgtc ttcttcagg gatttccaac tggcactctg tgggtgtctac acagaatgca	5640
atttaattga tatttctcag cctggttcag aataaattga tcctttgatc ccagaaagta	5700
tatactgaag tgtgggataa agattatgat taggggaggg ttggagacaa aagctgtaaa	5760
ttactatggc tgatttatct ctactatata catatatatt ttttgctttt gtataccta	5820
tataggaaac taagcattgt atttttttaa acaaatctaa aaaagcacta tgaactacag	5880
gtgtttgact ttcaaaatat attttgtatt gttaatatct tcacattgtg tgaatactgg	5940
aagctgcaga tctttgctag gacgcaataa atttatatac tttttgaggg gttcttctgg	6000
ggtgctaate aggccctgt tatgcttagg gggagccctg gtgctacttg cttgaagttt	6060
tcagtgtaaq taccctgatg ccttttggac cttgggatca gatcaagagt tttggagatc	6120
aggtaccaag gaaataagga cagtctagct gcctcaagtg aggggccctt tgcatagctc	6180
tccttcccc tcaactgaagc tgggtagcct attggggttg agagggaaaa tgtgaaatct	6240
cagaatttat ctccctttaga agagagccag taacttatgt acaaggatga aagaaaggtc	6300
gcagcagtag ctttggggaa agggaggaag atatggcact tctccaaccc cgaaaaacat	6360

tgcttttgaa aactgctgat aaaatatgag ccggttatta cttctgtttg ggagactgtg 6420
 ctctctgtgg tgcctctctt ggctctactc cacagatacc agacctcttc taagaggatg 6480
 agcagaccag ctttgaggtt gacctgtttc tctttgtctg ccttcccaaa acaccagccc 6540
 ccaggaagac attaagcagc ctttaagctta aattcctact ccctcttcca aatttggctc 6600
 acttgcttta gatccaaggc agggaaagga aaagaagggg ggtctctggc tttattactc 6660
 ccctaagtct ttactctgac ttccccaac ccagaaagat tttctccaca gtgttcattt 6720
 gaaagaggag tattttgtcc cttttcccc ttctcatta tcaaacagcc ccagtcttcc 6780

ttgtctctgc taagaaagta gaggcattgat gatctgcctc tcaactgccc taagtcctag 6840
 ctaagtatca ggggaaaaaa aaaaaaaaaa agcctaacaa atgggattag actagggtg 6900
 caagtagtga ggattttgtt gatacctctg ctgggatgtg tgctttccca tatcttgctt 6960
 tcaggaatta cactgtgctt tttccccagg gatatgggct ctgtctaccc agtgtccag 7020
 tttcccggtta actgctcttg aacattgttg acaagggcag gtcttcatat tttgatcat 7080
 ccctttctcc cagtgaatc ccatagccct tacctagagt ctagggcaca aagacttcgg 7140
 ggaagataca ctgagattga cctgaggaga catctacaca caccagtggc agctgcccc 7200

gggcctgctt ccccttccca agtctgtcat cctctggaag ggatgggtgg tgctccaatc 7260
 tctggtgctt aaaaacccaa gtttatttct ctcttaacac tggcaataac cagtccacac 7320
 cactgttgcc ttttaaaacc tcttaataat ctcatgctgt gtttgtttg attccaatcc 7380
 aattatcacc agggctgtgt gggtaaatgc ttttaaatgc tctctcatct tgttcttccc 7440
 cctcaccccc cactcttagg tatgtatgat gctaactctg tccctaagta agtttcttcc 7500
 tgctcctttt gtatcttctt ttcttgtctt tctcctacc ttttgtctct tgggtgtttg 7560
 ggactttttt tttttttttt ttggcctttt gtacaaagat tagtttcaat gtagtctgta 7620

gcctcctttg taaaccaatt aaaaagtttt ttaataaaaa aaaaaaa 7667

<210> 58

<211> 785

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 58

Met Ser Asp Gln Asp His Ser Met Asp Glu Met Thr Ala Val Val Lys

1 5 10 15

Ile Glu Lys Gly Val Gly Gly Asn Asn Gly Gly Asn Gly Asn Gly Gly

20 25 30

Gly Ala Phe Ser Gln Ala Arg Ser Ser Ser Thr Gly Ser Ser Ser Ser

35 40 45

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

50 55 60

Ala Ala Thr Cys Ser Arg Ile Glu Ser Pro Asn Glu Asn Ser Asn Asn

65 70 75 80

Ser Gln Gly Pro Ser Gln Ser Gly Gly Thr Gly Glu Leu Asp Leu Thr

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ser Gly Ala Thr Pro Thr Ser Lys Glu Gln Ser Gly Ser Ser Thr

115 120 125

Asn Gly Ser Asn Gly Ser Glu Ser Ser Lys Asn Arg Thr Val Ser Gly

130 135 140

Gly Gln Tyr Val Val Ala Ala Ala Pro Asn Leu Gln Asn Gln Gln Val

145 150 155 160

Leu Thr Gly Leu Pro Gly Val Met Pro Asn Ile Gln Tyr Gln Val Ile

165 170 175

Pro Gln Phe Gln Thr Val Asp Gly Gln Gln Leu Gln Phe Ala Ala Thr

180 185 190

Gly Ala Gln Val Gln Gln Asp Gly Ser Gly Gln Ile Gln Ile Ile Pro

195 200 205

Gly Ala Asn Gln Gln Ile Ile Thr Asn Arg Gly Ser Gly Gly Asn Ile

210 215 220

Ile Ala Ala Met Pro Asn Leu Leu Gln Gln Ala Val Pro Leu Gln Gly

225 230 235 240

Leu Ala Asn Asn Val Leu Ser Gly Gln Thr Gln Tyr Val Thr Asn Val

245 250 255

Pro Val Ala Leu Asn Gly Asn Ile Thr Leu Leu Pro Val Asn Ser Val

260 265 270

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

275 280 285
 Ser Gly Ser Gln Glu Ser Gly Ser Gln Pro Val Thr Ser Gly Thr Thr

 290 295 300
 Ile Ser Ser Ala Ser Leu Val Ser Ser Gln Ala Ser Ser Ser Ser Phe
 305 310 315 320
 Phe Thr Asn Ala Asn Ser Tyr Ser Thr Thr Thr Thr Thr Ser Asn Met
 325 330 335
 Gly Ile Met Asn Phe Thr Thr Ser Gly Ser Ser Gly Thr Asn Ser Gln
 340 345 350
 Gly Gln Thr Pro Gln Arg Val Ser Gly Leu Gln Gly Ser Asp Ala Leu

 355 360 365
 Asn Ile Gln Gln Asn Gln Thr Ser Gly Gly Ser Leu Gln Ala Gly Gln
 370 375 380
 Gln Lys Glu Gly Glu Gln Asn Gln Gln Thr Gln Gln Gln Gln Ile Leu
 385 390 395 400
 Ile Gln Pro Gln Leu Val Gln Gly Gly Gln Ala Leu Gln Ala Leu Gln
 405 410 415
 Ala Ala Pro Leu Ser Gly Gln Thr Phe Thr Thr Gln Ala Ile Ser Gln

 420 425 430
 Glu Thr Leu Gln Asn Leu Gln Leu Gln Ala Val Pro Asn Ser Gly Pro
 435 440 445
 Ile Ile Ile Arg Thr Pro Thr Val Gly Pro Asn Gly Gln Val Ser Trp
 450 455 460
 Gln Thr Leu Gln Leu Gln Asn Leu Gln Val Gln Asn Pro Gln Ala Gln
 465 470 475 480
 Thr Ile Thr Leu Ala Pro Met Gln Gly Val Ser Leu Gly Gln Thr Ser

 485 490 495
 Ser Ser Asn Thr Thr Leu Thr Pro Ile Ala Ser Ala Ala Ser Ile Pro
 500 505 510
 Ala Gly Thr Val Thr Val Asn Ala Ala Gln Leu Ser Ser Met Pro Gly
 515 520 525

Leu Gln Thr Ile Asn Leu Ser Ala Leu Gly Thr Ser Gly Ile Gln Val
 530 535 540
 His Pro Ile Gln Gly Leu Pro Leu Ala Ile Ala Asn Ala Pro Gly Asp

 545 550 555 560
 His Gly Ala Gln Leu Gly Leu His Gly Ala Gly Gly Asp Gly Ile His
 565 570 575
 Asp Asp Thr Ala Gly Gly Glu Glu Gly Glu Asn Ser Pro Asp Ala Gln
 580 585 590
 Pro Gln Ala Gly Arg Arg Thr Arg Arg Glu Ala Cys Thr Cys Pro Tyr
 595 600 605
 Cys Lys Asp Ser Glu Gly Arg Gly Ser Gly Asp Pro Gly Lys Lys Lys

 610 615 620
 Gln His Ile Cys His Ile Gln Gly Cys Gly Lys Val Tyr Gly Lys Thr
 625 630 635 640
 Ser His Leu Arg Ala His Leu Arg Trp His Thr Gly Glu Arg Pro Phe
 645 650 655
 Met Cys Thr Trp Ser Tyr Cys Gly Lys Arg Phe Thr Arg Ser Asp Glu
 660 665 670
 Leu Gln Arg His Lys Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Lys Phe Ala Cys

 675 680 685
 Pro Glu Cys Pro Lys Arg Phe Met Arg Ser Asp His Leu Ser Lys His
 690 695 700
 Ile Lys Thr His Gln Asn Lys Lys Gly Gly Pro Gly Val Ala Leu Ser
 705 710 715 720
 Val Gly Thr Leu Pro Leu Asp Ser Gly Ala Gly Ser Glu Gly Ser Gly
 725 730 735
 Thr Ala Thr Pro Ser Ala Leu Ile Thr Thr Asn Met Val Ala Met Glu

 740 745 750
 Ala Ile Cys Pro Glu Gly Ile Ala Arg Leu Ala Asn Ser Gly Ile Asn
 755 760 765
 Val Met Gln Val Ala Asp Leu Gln Ser Ile Asn Ile Ser Gly Asn Gly

770	775	780
Phe		
785		
<210> 59		
<211> 1333		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polymer		
<400> 59		
gaggcttcca aggcaggata cttgtgtctc agatgcggtc gcttctttca tacagcaatt	60	
gccgccttgc tgaggatcaa ggaacctcag tgtcagatca cgcctcctcc ccaaacttag	120	
aaattcagat ggggcgcaga aatttctctt gttctgcgtg atctgcatag atggccaag	180	
aggtggtttt tccaggagcc cagcacccct cctccctccg actcagaccc aggagtctgg	240	
ccctccattg aaaggacccc aggttacatc atccattcag gctgccttgc ccacgatgga	300	
attctgtagc tcttgccaaa tgggtcaa atcatggttc aggcgcaggg agggtgattg	360	
ggcgggcctg tctgggtata aattctggag cttctgcac tatcccaaaa aacaagggtg	420	
ttctgtcagc tgaggatcca gccgaaagag gagccaggca ctcaggccac ctgagtctac	480	
tcacctggac aactggaatc tggcaccaat tctaaaccac tcagcttctc cgagtcaca	540	
ccccggagat cacctgagga cccgagccat tgatggactc ggacgagacc gggttcgagc	600	
actcaggact gtgggtttct gtgctggctg gtcttctgct gggagcctgc caggcacacc	660	
ccatccctga ctccagtct cctctgcaat tcgggggcca agtccggcag cggtaacctt	720	
acacagatga tgcccagcag acagaagccc acctggagat cagggaggat gggacggtgg	780	
ggggcgctgc tgaccagagc cccgaaagtc tctgcagct gaaagccttg aagccgggag	840	
ttattcaaat cttgggagtc aagacatcca ggttctctgt ccagcggcca gatggggccc	900	
tgtatggatc gctccacttt gacctgagg cctgcagctt ccgggagctg cttcttgagg	960	
acggatacaa tgtttaccag tccgaagccc acggcctccc gctgcacctg ccagggaaca	1020	
agtcctccca cggggacctt gcaccccgag gaccagctcg cttcttgcca ctaccaggcc	1080	
tgccccccgc actcccgag ccaccggaa tcttgcccc ccagcccccc gatgtgggct	1140	
cctcggaacc tctgagcatg gtgggacctt cccagggccg aagccccagc tacgttctt	1200	
gaagccagag gctgtttact atgacatctc ctctttatatt attaggttat ttatcttatt	1260	
tattttttta tttttcttac ttgagataat aaagagtcc agaggaggat aaaaaaaaaa	1320	

aaaaaaaaaa aaa

1333

<210> 60

<211> 209

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 60

Met Asp Ser Asp Glu Thr Gly Phe Glu His Ser Gly Leu Trp Val Ser

1 5 10 15

Val Leu Ala Gly Leu Leu Leu Gly Ala Cys Gln Ala His Pro Ile Pro

20 25 30

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

35 40 45

Leu Tyr Thr Asp Asp Ala Gln Gln Thr Glu Ala His Leu Glu Ile Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Thr Ser Arg Phe Leu Cys Gln Arg Pro Asp Gly Ala Leu Tyr Gly

100 105 110

Ser Leu His Phe Asp Pro Glu Ala Cys Ser Phe Arg Glu Leu Leu Leu

115 120 125

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

130 135 140

His Leu Pro Gly Asn Lys Ser Pro His Arg Asp Pro Ala Pro Arg Gly

145 150 155 160

Pro Ala Arg Phe Leu Pro Leu Pro Gly Leu Pro Pro Ala Leu Pro Glu

165 170 175

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

180 185 190

Pro Leu Ser Met Val Gly Pro Ser Gln Gly Arg Ser Pro Ser Tyr Ala

195	200	205
Ser		
<210> 61		
<211> 1000		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polymer		
<400> 61		
agagcaaggg aaaggaactt cctccacatt cggggctgga gcccttttcc tctgcatctc	60	
cagtctctga gtgaagatgg ggggcctgac agcctcggac gtacaccga ccctgggggt	120	
ccagctcttc tcagctggaa tagcggcgtg cttggcggac gtgatcacct tcccgtgga	180	
cacggccaaa gtccggctcc aggtccaagg tgaatgcccg acgtccagtg ttattaggtg	240	
taaagtgctc ctgggaacaa tcaccgctgt ggtaaaaaca gaaggcgga tgaactcta	300	
cagcgggctg cctgcggggc ttcagcggca aatcagctcc gcctctctca ggatcgccct	360	
ctacgacacg gtccaggagt tcctcaccgc agggaaagaa acagcaccta gtttaggaag	420	
caagatttta gctggtctaa cgactggagg agtggcagta ttcattgggc aaccacaga	480	
ggtcgtgaaa gtcagacttc aagcacagag ccatctccac ggaatcaaac ctgctacac	540	
ggggacttat aatgcgtaca gaataatagc aacaaccgaa ggcttgacgg gtctttggaa	600	
agggactact cccaatctga tgagaagtgt catcatcaat tgtacagagc tagtaacata	660	
tgatctaagt aaggaggcct ttgtgaaaaa caacatatta gcagatgacg tcccctgcca	720	
cttggtgtcg gctcttatcg ctggattttg cgcaacagct atgtcctccc cgggtgatgt	780	
agtaaaaacc agatttatta attctccacc aggacagtac aaaagtgtgc ccaactgtgc	840	
aatgaaagtg ttcactaacg aaggaccaac ggctttcttc aagggttgg taccttcctt	900	
cttgcgactt ggatcctgga acgtcattat gtttgtgtgc tttgaacaac tgaaacgaga	960	
actgtcaaag tcaaggcaga ctatggactg tgccacataa	1000	
<210> 62		
<211> 307		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic Polymer		
<400> 62		

Met Gly Gly Leu Thr Ala Ser Asp Val His Pro Thr Leu Gly Val Gln
1 5 10 15
Leu Phe Ser Ala Gly Ile Ala Ala Cys Leu Ala Asp Val Ile Thr Phe
20 25 30
Pro Leu Asp Thr Ala Lys Val Arg Leu Gln Val Gln Gly Glu Cys Pro
35 40 45
Thr Ser Ser Val Ile Arg Tyr Lys Gly Val Leu Gly Thr Ile Thr Ala
50 55 60
Val Val Lys Thr Glu Gly Arg Met Lys Leu Tyr Ser Gly Leu Pro Ala
65 70 75 80
Gly Leu Gln Arg Gln Ile Ser Ser Ala Ser Leu Arg Ile Gly Leu Tyr
85 90 95
Asp Thr Val Gln Glu Phe Leu Thr Ala Gly Lys Glu Thr Ala Pro Ser
100 105 110
Leu Gly Ser Lys Ile Leu Ala Gly Leu Thr Thr Gly Gly Val Ala Val
115 120 125
Phe Ile Gly Gln Pro Thr Glu Val Val Lys Val Arg Leu Gln Ala Gln
130 135 140
Ser His Leu His Gly Ile Lys Pro Arg Tyr Thr Gly Thr Tyr Asn Ala
145 150 155 160
Tyr Arg Ile Ile Ala Thr Thr Glu Gly Leu Thr Gly Leu Trp Lys Gly
165 170 175
Thr Thr Pro Asn Leu Met Arg Ser Val Ile Ile Asn Cys Thr Glu Leu
180 185 190
Val Thr Tyr Asp Leu Met Lys Glu Ala Phe Val Lys Asn Asn Ile Leu
195 200 205
Ala Asp Asp Val Pro Cys His Leu Val Ser Ala Leu Ile Ala Gly Phe
210 215 220
Cys Ala Thr Ala Met Ser Ser Pro Val Asp Val Val Lys Thr Arg Phe
225 230 235 240
Ile Asn Ser Pro Pro Gly Gln Tyr Lys Ser Val Pro Asn Cys Ala Met

245 250 255
 Lys Val Phe Thr Asn Glu Gly Pro Thr Ala Phe Phe Lys Gly Leu Val
 260 265 270
 Pro Ser Phe Leu Arg Leu Gly Ser Trp Asn Val Ile Met Phe Val Cys
 275 280 285

Phe Glu Gln Leu Lys Arg Glu Leu Ser Lys Ser Arg Gln Thr Met Asp
 290 295 300

Cys Ala Thr

305

<210> 63

<211> 1766

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 63

agggcgcagc aggccaaagg ggaggtgcga gctggacct gggacgggtc tggcggtc 60
 tcggtggttg gcacgggttc gcacacccat tcaagcggca ggacgcactt gtcttagcag 120
 ttctcgtga ccgcgtagc tgcggcttct acgctccggc actctgagtt catcagcaaa 180
 cgccctggcg tctgtcctca ccatgcctag cctttgggac cgcttctcgt cgtcgtccac 240

ctcctcttcg cctcgtcct tgcgccgaac tcccaccca gatcgccgc cgcgtcagc 300
 ctgggggtcg gcgacccggg aggaggggtt tgaccgtcc acgagcctgg agagctcgga 360
 ctgcgagtc ctggacagca gcaacagtgg cttcgggccg gaggaagaca cggettacct 420
 ggatgggggtg tcgttgcccg acttcgagct gctcagtgac cctgaggatg aacacttgtg 480
 tgccaacctg atgcagctgc tgcaggagag cctggcccag gcgcggctgg gctctcgacg 540
 ccctgcgcgc ctgctgatgc ctagccagtt ggtaagccag gtgggcaaag aactactgcg 600
 cctggcctac agcgagccgt gcggcctgcg gggggcgctg ctggacgtct gcgtggagca 660

gggcaagagc tgccacagcg tgggccagct ggcactcgac ccagcctgg tgccacctt 720
 ccagctgacc ctctgtctgc gcctggactc acgactctgg cccaagatcc aggggtgtt 780
 tagctccgcc aactctcct tcctccctgg ctccagccag tccctgacgc tgagcactgg 840
 ctccgagtc atcaagaaga agctgtacag ctcggaacag ctgctcattg aggagtgtt 900
 aacttcaacc tgagggggcc gacagtgcct tccaagacag agacgactga acttttgggg 960
 tggagactag aggcaggagc tgagggactg attcctgtgg ttggaaaact gaggcagcca 1020

cctaagggtgg aggtggggga atagtgtttc ccaggaagct cattgagttg tgtgcgggtg 1080

gctgtgcatt ggggacacat accctcagt actgtagcat gaaacaaagg cttaggggcc 1140

aacaaggctt ccagctggat gtgtgtgtag catgtacatt attatitttg ttactgacag 1200

ttaacagtgg tgtgacatcc agagagcagc tgggctgctc ccgccccagc ccggcccagg 1260

gtgaaggaag aggcacgtgc tcctcagagc agccggaggg aggggggagg tcggaggtcg 1320

tggaggtggt ttgtgtatct tactggctctg aagggaacaa gtgtgtttgt tgtttgtttt 1380

glatcttgtt ttctgatcg gagcatcact actgacctgt tgtaggcagc tatcttacag 1440

acgcatgaat gtaagagtag gaaggggtgg gtgtcaggga tcacttggga tctttgacac 1500

ttgaaaaatt acacctggca gctgcgttta agccttcccc catcgtgtac tgcagagttg 1560

agctggcagg ggaggggctg agaggggtgg ggctggaacc cctccccggg aggagtcca 1620

tctgggtctt ccatctagaa ctgtttacat gaagataaga tactcactgt tcatgaatac 1680

acttgatgtt caagtattaa gacctatgca atatttttta cttttctaataa aaacatgttt 1740

gttaaaacaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1766

<210> 64

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 64

Met Pro Ser Leu Trp Asp Arg Phe Ser Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser

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

65	70	75	80
Phe	Glu	Leu	Leu
Ser	Asp	Pro	Glu
Asp	Glu	His	Leu
Cys	Ala	Asn	Leu
85	90	95	

Met Gln Leu Leu Gln Glu Ser Leu Ala Gln Ala Arg Leu Gly Ser Arg

100 105 110

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

115 120 125

Lys Glu Leu Leu Arg Leu Ala Tyr Ser Glu Pro Cys Gly Leu Arg Gly

130 135 140

Ala Leu Leu Asp Val Cys Val Glu Gln Gly Lys Ser Cys His Ser Val

145 150 155 160

Gly Gln Leu Ala Leu Asp Pro Ser Leu Val Pro Thr Phe Gln Leu Thr

165 170 175

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

180 185 190

Phe Ser Ser Ala Asn Ser Pro Phe Leu Pro Gly Phe Ser Gln Ser Leu

195 200 205

Thr Leu Ser Thr Gly Phe Arg Val Ile Lys Lys Lys Leu Tyr Ser Ser

210 215 220

Glu Gln Leu Leu Ile Glu Glu Cys

225 230

<210> 65

<211> 2037

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 65

aaatgacttt tctgtcttgc tcagctccag gggtcatttt ccggttagcc ttcggggtgt 60

ccgcgtgaga attggctata tcctggagcg agtgctggga ggtgctagtc cgccgcgcct 120

tattcgagag gtgtcagggc tgggagacta ggatgtcgga cacgtggagc tctatccagg 180

cccacaagaa gcagctggac tctctgcggg agaggctgca gcggaggcgg aagcaggact 240

cggggcactt ggatctacgg aatccagagg cagcattgtc tccaaccttc cgtagtgcac 300

gcccagtgcc tactgcaccc acctctggtg gccctaagcc cagcacagct tcagcagttc 360

ctgaattagc tacagatcct gagttagaga agaagttgct acaccacctc tctgatctgg 420

ccttaacatt gccactgat gctgtgtcca tctgtcttgc catctccacg ccagatgctc 480

ctgccactca agatggggta gaaagcctcc tgcagaagtt tgcagctcag gagttgattg 540

aggtaaagcg aggtctccta caagatgatg cacatcctac tcttgtaacc tatgctgacc 600

attccaagct ctctgccatg atgggtgctg tggcagaaaa gaagggccct ggggaggtag 660

cagggactgt cacagggcag aagcggcgtg cagaacagga ctgactaca gtagctgcct 720

ttgccagtgc gttagtctct ggtctgaact cttcagcatc ggaaccagca aaggagccag 780

ccaagaaatc aaggaaacat gctgcctcag atgttgatct ggagatagag agccttctga 840

accaacagtc cactaaggaa caacagagca agaaggtcag tcaggagatc ctagagctat 900

taaatactac aacagccaag gaacaatcca ttgttgaaaa atttcgctct cgaggtcggg 960

cccaagtgc agaattctgt gactatggaa ccaaggagga gtgcatgaaa gccagtgatg 1020

ctgatcgacc ctgtcgcaag ctgcacttca gacgaattat caataaacac actgatgagt 1080

ctttaggtga ctgctctttc cttaatacat gtttcacat ggatacctgc aagtatgttc 1140

actatgaaat tgatgcttgc atggattctg agggccctgg cagcaaagac cacacgcaa 1200

gccaggagct tgctcttaca cagagtgtcg gaggtgattc cagtgcagac cgactcttcc 1260

cacctcagtg gatctgttgt gatatccgt accctggacgt cagtatcttg ggcaagtttg 1320

cagttgtgat ggctgaccca ccctgggata ttcacatgga actgccctat gggaccctga 1380

cagatgatga gatgcgcagg ctcaacatac ccgtactaca ggatgatggc tttctcttcc 1440

tctgggtcac aggcagggcc atggagttag ggagagaatg tctaaacctc tgggggtatg 1500

aacgggtaga tgaattatt tgggtgaaga caaatcaact gcaacgcac attcggacag 1560

gccgtacagg tcaactggtg aacctggga aggaacactg cttggttggt gtcaaaggaa 1620

atccccaagg cttaaccag ggtctggatt gtgatgtgat cgtagctgag gttcgttcca 1680

ccagtcataa accagatgaa atctatggca tgattgaaag actatctcct ggcactcgca 1740

agattgagtt atttgacga ccacacaatg tgcaaccaa ctggatcacc cttggaaacc 1800

aactggatgg gatccaccta ctagaccag atgtggttgc acggttcaag caaaggtacc 1860

cagatggtat catctctaaa cctaagaatt tatagaagca cttccttaca gagctaagaa 1920

tccatagcca tggctctgta agctaaacct gaagagtat attgtacaa tagctttctt 1980

ctttatttaa ataaacattt gtattgtagt tgggattctg aaaaaaaaaa aaaaaa 2037

<210> 66

<211> 580

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 66

Met Ser Asp Thr Trp Ser Ser Ile Gln Ala His Lys Lys Gln Leu Asp
1 5 10 15

Ser Leu Arg Glu Arg Leu Gln Arg Arg Arg Lys Gln Asp Ser Gly His
20 25 30

Leu Asp Leu Arg Asn Pro Glu Ala Ala Leu Ser Pro Thr Phe Arg Ser
35 40 45

Asp Ser Pro Val Pro Thr Ala Pro Thr Ser Gly Gly Pro Lys Pro Ser
50 55 60

Thr Ala Ser Ala Val Pro Glu Leu Ala Thr Asp Pro Glu Leu Glu Lys
65 70 75 80

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

Ala Val Ser Ile Cys Leu Ala Ile Ser Thr Pro Asp Ala Pro Ala Thr
100 105 110

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

Ile Glu Val Lys Arg Gly Leu Leu Gln Asp Asp Ala His Pro Thr Leu
130 135 140

Val Thr Tyr Ala Asp His Ser Lys Leu Ser Ala Met Met Gly Ala Val
145 150 155 160

Ala Glu Lys Lys Gly Pro Gly Glu Val Ala Gly Thr Val Thr Gly Gln
165 170 175

Lys Arg Arg Ala Glu Gln Asp Ser Thr Thr Val Ala Ala Phe Ala Ser
180 185 190

Ser Leu Val Ser Gly Leu Asn Ser Ser Ala Ser Glu Pro Ala Lys Glu
195 200 205

Pro Ala Lys Lys Ser Arg Lys His Ala Ala Ser Asp Val Asp Leu Glu
210 215 220

Ile Glu Ser Leu Leu Asn Gln Gln Ser Thr Lys Glu Gln Gln Ser Lys
225 230 235 240

Lys Val Ser Gln Glu Ile Leu Glu Leu Leu Asn Thr Thr Thr Ala Lys
 245 250 255
 Glu Gln Ser Ile Val Glu Lys Phe Arg Ser Arg Gly Arg Ala Gln Val
 260 265 270

 Gln Glu Phe Cys Asp Tyr Gly Thr Lys Glu Glu Cys Met Lys Ala Ser
 275 280 285
 Asp Ala Asp Arg Pro Cys Arg Lys Leu His Phe Arg Arg Ile Ile Asn
 290 295 300
 Lys His Thr Asp Glu Ser Leu Gly Asp Cys Ser Phe Leu Asn Thr Cys
 305 310 315 320
 Phe His Met Asp Thr Cys Lys Tyr Val His Tyr Glu Ile Asp Ala Cys
 325 330 335

 Met Asp Ser Glu Ala Pro Gly Ser Lys Asp His Thr Pro Ser Gln Glu
 340 345 350
 Leu Ala Leu Thr Gln Ser Val Gly Gly Asp Ser Ser Ala Asp Arg Leu
 355 360 365
 Phe Pro Pro Gln Trp Ile Cys Cys Asp Ile Arg Tyr Leu Asp Val Ser
 370 375 380
 Ile Leu Gly Lys Phe Ala Val Val Met Ala Asp Pro Pro Trp Asp Ile
 385 390 395 400

 His Met Glu Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Thr Asp Asp Glu Met Arg Arg
 405 410 415
 Leu Asn Ile Pro Val Leu Gln Asp Asp Gly Phe Leu Phe Leu Trp Val
 420 425 430
 Thr Gly Arg Ala Met Glu Leu Gly Arg Glu Cys Leu Asn Leu Trp Gly
 435 440 445
 Tyr Glu Arg Val Asp Glu Ile Ile Trp Val Lys Thr Asn Gln Leu Gln
 450 455 460

 Arg Ile Ile Arg Thr Gly Arg Thr Gly His Trp Leu Asn His Gly Lys
 465 470 475 480
 Glu His Cys Leu Val Gly Val Lys Gly Asn Pro Gln Gly Phe Asn Gln

485 490 495
 Gly Leu Asp Cys Asp Val Ile Val Ala Glu Val Arg Ser Thr Ser His
 500 505 510
 Lys Pro Asp Glu Ile Tyr Gly Met Ile Glu Arg Leu Ser Pro Gly Thr
 515 520 525

Arg Lys Ile Glu Leu Phe Gly Arg Pro His Asn Val Gln Pro Asn Trp
 530 535 540
 Ile Thr Leu Gly Asn Gln Leu Asp Gly Ile His Leu Leu Asp Pro Asp
 545 550 555 560
 Val Val Ala Arg Phe Lys Gln Arg Tyr Pro Asp Gly Ile Ile Ser Lys
 565 570 575

Pro Lys Asn Leu
 580

<210> 67

<211> 4162

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 67

agaagtcacat tcggctcaca catttgcccc aagacaaacc acgttaaaat aacacccagg 60
 gtatgtctgt ccaccgtctt ctgtctctac ctccctcctg gctggccaat ggctctgtgt 120
 tcctgggcct gctgctggct gtccagagta ggggttgctt agagctgtgt gcatccctgc 180
 ggggtggtgt ggagtgggcg gttgtctaaa ggcagggtccc ctctactgat aaacaaggac 240
 cggagataga cctagaggct gacattcttg gtcctcccag cctacacccc cccacctcg 300
 atttcccaca gagccctagg gacgggtagc cagctctgtg gcatgggtatc tggaggcagg 360
 ccagcaacct gatgtgcatg ccacggcccg tcctctccc cactcagagc tgcagtagcc 420

tggaggttca gagagccggg ctactctgag aagaagacac caagtggatt ctgcttcccc 480
 tgggacagca ctgagcgagt gtggagagag gtacagccct cggcctacaa gctctttagt 540
 cttgaaagcg ccacaagcag cagctgctga gccatggctg aaggggaaat caccaccttc 600
 acagccctga ccgagaagtt taatctgcct ccagggaatt acaagaagcc caaactctc 660
 tactgtagca acgggggcca cttctgagg atccttccgg atggcacagt ggatgggaca 720
 aggacagga gcgaccagca cattcagctg cagctcagtg cggaaagcgt gggggaggtg 780

tatataaaga gtaccgagac tggccagtac ttggccatgg acaccgacgg gcttttatac	840
ggctcacaga caccaaatga ggaatgtttg ttcctggaaa ggctggagga gaaccattac	900
aacacctata tatccaagaa gcatgcagag aagaattggt ttgttggcct caagaagaat	960
gggagctgca aacgcgggcc tcggactcac tatggccaga aagcaatctt gtttctcccc	1020
ctgccagtct cttctgatta aagagatctg ttcctgggtgt tgaccactcc agagaagttt	1080
cgaggggtcc tcacctggtt gacccaaaaa tgttcccttg accattggct gcgctaacc	1140
ccagcccaca gagcctgaat ttgtaagcaa ctgtcttcta aatgccagct tcacttcttt	1200
gcagagcctt ttacccttgc acagttaga acagaggac caaatgtctt ctaggagtc	1260
actggctggc cagtctgggt ctgggttttg atctccaatt gcctcttgca ggctgagtc	1320
ctccatgcaa aagtggggct aaatgaagtg tgtaagggg tcggctaagt gggacattag	1380
taactgcaca ctatttccct ctactgagta aacctatct gtgattcccc caaacatctg	1440
gcatggctcc cttttgtcct tctgtgccc tgcaaatatt agcaaagaag cttcatgcca	1500
ggttaggaag gcagcattcc atgaccagaa acagggacaa agaaatcccc cttcagaac	1560
agaggcattt aaaaaggaaa agagagattg gatcttgggt ggtaacttag aaggatggca	1620
tctccatgta gaataaatga agaaaggag gccagccgc aggaaggcag aataaatcct	1680
tgggagtcac taccagcct tgaccttccc aaggttactc agcagcagag agccctgggt	1740
gacttcaggt ggagagcact agaagtgggt tctgataac aagcaaggat atcagagctg	1800
ggaaattcat gtggatctgg ggactgagtg tgggagtga gagaagaaa gggaaactgg	1860
ctgaggggat accataaaaa gaggatgatt tcagaaggag aaggaaaaag aaagtaatgc	1920
cacacattgt gcttggcccc tggtaagcag aggccttggg gtcttagccc agtgcttctc	1980
caacactgaa gtgcttgcat atcatctggg gacctggtt gaatggagat tctgattcag	2040
tgggttgggg gcagagtctc tgcagttcca tcaggteccc ccaggtgca ggtgctgaca	2100
atactgctgc cttaccgcc atacattaag gacgagggtc ctggctctaa agagttattc	2160
aaatgaaggt ggttcgacgc cccgaacctc acctgacctc aactaacct taaaaatgca	2220
cacctcatga gtctacctga gcattcaggc agcactgaca atagtattgc ctgtactaag	2280
gagcatgatt ttaagaggct ttggcccaat gcctataaaa tgccatttc gaagatatac	2340
aaaaacatac ttcaaaaatg ttaaacctt accaacagct tttcccagga gaccatttgt	2400
attaccatta ctgtataaa tacacttctt gcttaactt gaccagggtg gctagcaaat	2460
tagaaacacc attcatctct aacatatgat actgatgcca tgtaaaggcc ttaataagt	2520

cattgaaatt tactgtgaga ctgtatgttt taattgcatt taaaaatata tagcttgaaa 2580
gcagttaaac tgattagtat tcaggcactg agaattgatag taataggata caatgtataa 2640
gctactcact tatctgatac ttatttacct ataaaatgag atttttgttt tccactgtgc 2700
tattacaaat tticttttga aagtaggaac tcttaagcaa tggtaattgt gaataaaaaat 2760
tgatgagagt gttagctcct gtttcatatg aaattgaagt aattgttaac taaaaacaat 2820
tccttagtaa ctgaactgtc atatttagaa tggaaggaaa atgacagttt gtgaaagttc 2880
aaagcaatag tgcaattgaa gaattgacct aagtaagctg acattatggg taataatagt 2940

atatttagatt tgtgcagcaa aataatttca taactttttt gtttttgta ctgggataag 3000
atcaatctgt tttatttttag taaatctttg caggcaagtt agagaaaatg cagtgtggct 3060
taacgtctct ttagtatgaa gatttggcca gaaaaagata cccagagagg aaatctaaga 3120
taattataat ggtccatact ttttattgta tgaatcaaac tcaagcataa cattggccaa 3180
ggaaaattaa ataccattgc taacttgtga aatggaagtc tgtgatttcg gagatgcaaa 3240
gcattgtagt aaaaacacca atgtgacctc gaccatctca gccagatat cattcatata 3300
tctgttcaat gactattaag gtgcctactg tgtgctaggc actgtactgg atactgggga 3360

ccttgtctgt ctggtttgct gctgtatctt ctcccagggc attatattta tgatgaaaga 3420
tgctgtggat tcaattcttt cagtcaagaa taaacacaga cttttaggt tctgtctgaa 3480
taaagcaaat ccagaaacc cagattttgg aagaatcagc aaccccagca taaaataaac 3540
ccctatcaaa atgtcagagg acatggcaag gtaaacctag cattttcaac tttagaaccg 3600
ggtcagcttc agggggactg ctttcaaadc agccaaagag cctgtcagat cttcttagaa 3660
ggaagagggt ggtagtccccc tgctctgttt tgaacatgct ctagtttatt aacctgggga 3720
cattccatt gctgtcttaa gtaagtctca tagccagctc ctgtcacgtg actctcatat 3780

ggattcattt tggggccagc tctgaacaaa gcatcatgaa catatgtgct tttggtcgtt 3840
tgcaatgtga tgggtgggga ggtaggtatt ggtttccttg gaaggcatga taagaaagat 3900
tcacaatggc caacagtgtg tatgaacaaa aaactgattg gagcatcagc tagtactgaa 3960
ggtccttgct ttgtgtcaga ggcaaaggaa cccaaggcgc caagtcctca gccttgagtg 4020
tactgtgac aactaaactc acaggctgca aagcagacct ctgatgaaga tgcctgttat 4080
ttcacatcac tgtctttttg tgtatcatag tctgcacctt acaaatatta ataaatgttc 4140
caataatagg tgaaaaaaaa aa 4162

<210> 68

<211> 155

<212> PR

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 68

Met Ala Glu Gly Glu Ile Thr Thr Phe Thr Ala Leu Thr Glu Lys Phe

1 5 10 15

Asn Leu Pro Pro Gly Asn Tyr Lys Lys Pro Lys Leu Leu Tyr Cys Ser

20 25 30

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

35 40 45

Thr Arg Asp Arg Ser Asp Gln His Ile Gln Leu Gln Leu Ser Ala Glu

50 55 60

Ser Val Gly Glu Val Tyr Ile Lys Ser Thr Glu Thr Gly Gln Tyr Leu

65 70 75 80

Ala Met Asp Thr Asp Gly Leu Leu Tyr Gly Ser Gln Thr Pro Asn Glu

85 90 95

Glu Cys Leu Phe Leu Glu Arg Leu Glu Glu Asn His Tyr Asn Thr Tyr

100 105 110

Ile Ser Lys Lys His Ala Glu Lys Asn Trp Phe Val Gly Leu Lys Lys

115 120 125

Asn Gly Ser Cys Lys Arg Gly Pro Arg Thr His Tyr Gly Gln Lys Ala

130 135 140

Ile Leu Phe Leu Pro Leu Pro Val Ser Ser Asp

145 150 155

<210> 69

<211> 4833

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 69

cccggtttta tatctatata tacacaggta tatgtgtata tttatataa ttgttctccg 60

ttcgttgata tcaaagacag ttgaaggaaa tgaattttga aacttcacgg tgtgccaccc 120

tacagtactg cctgaccct tacatccagc gtttcgtaga aaccccagct catttctctt 180

ggaaagaaag ttattaccga tccaccatgt cccagagcac acagacaaat gaattcctca 240
 gtccagaggt tttccagcat atctgggatt ttctggaaca gcctatatgt tcagttcagc 300
 ccattgactt gaactttgtg gatgaacat cagaagatgg tgcgacaaac aagattgaga 360
 ttagcatgga ctgtatccgc atgcaggact cggacctgag tgaccccatg tggccacagt 420
 acacgaacct ggggctcctg aacagcatgg accagcagat tcagaacggc tcctcgtcca 480
 ccagtccta taacacagac cagcgcaga acagcgtcac ggcgccctcg ccctacgcac 540

 agcccagctc caccttcgat gctctctctc catcacccgc catcccctcc aacaccgact 600
 acccaggccc gcacagtttc gacgtgtcct tccagcagtc gagcacccgc aagtgggcca 660
 cctggacgta ttccactgaa ctgaagaaac tctactgcca aattgcaaag acatgcccc 720
 tccagatcaa ggtgatgacc ccacctctc agggagctgt tatccgcgcc atgcctgtct 780
 acaaaaaagc tgagcacgtc acggaggtgg tgaagcgtg cccaacat gagctgagcc 840
 gtgaattcaa cgaggacag attgcccctc ctagtcatct gattcgagta gaggggaaca 900
 gccatgccc gtatgtagaa gateccatca caggaagaca gagtgtgctg gtacctatg 960

 agccacccc ggttggcact gaattcacga cagtcttgta caatttcatg tgtaacagca 1020
 gttgtgttgg agggatgaac cgccgtccaa ttttaatcat tgttactctg gaaaccagag 1080
 atgggcaagt cctgggccga cgctgctttg agggccggat ctgtgcttgc ccaggaagag 1140
 acaggaaggc ggatgaagat agcatcagaa agcagcaagt ttcggacagt acaagaacg 1200
 gtgatggtac gaagcgcccg tttcgtcaga acacacatgg tatccagatg acatccatca 1260
 agaaacgaag atccccagat gatgaactgt tatacttacc agtgaggggc cgtgagactt 1320
 atgaaatgct gttgaagatc aaagagtccc tggaactcat gcagtacctt cctcagcaca 1380

 caattgaaac gtacaggcaa cagcaacagc agcagcacca gcacttactt cagaaacaga 1440
 cctcaataca gtctccatct tcatatggta acagctcccc acctctgaac aaaatgaaca 1500
 gcatgaacaa gctgccttct gtgagccagc ttatcaacc tcagcagcgc aacgccctca 1560
 ctctacaac cattctgat ggcatgggag ccaacattcc catgatgggc acccatgc 1620
 caatggctgg agacatgaat ggactcagcc ccaccagge actccctccc ccactctcca 1680
 tgccatccac ctcccactgc acacccccac ctccgtatcc cacagattgc agcattgtca 1740
 ggatctggca agtctgaaaa tcctgagca atttcgacat gcgatctgga agggcatcct 1800

 ggaccaccgg cagctccagc aattctctc cccttctcat ctctgcgga cccaagcag 1860
 tgctctaca gtcagtgtgg gctccagtga gacccggggt gagcgtgtta ttgatgctgt 1920
 gcgattcacc ctccgcaga ccatctcttt cccacccga gatgagtgga atgacttcaa 1980
 ctttgacatg gatgctcgcc gcaataagca acagcgcac aaagaggagg gggagtgcgc 2040

ctcacatgt gagctcttcc tatecccttc ctaactgcc accccctaaa agcactcctg	2100
cttaatcttc aaagccttct ccttagctcc tccccctcct ctgtgtgat ttcttagggg	2160
aaggagaagt aagaggctac ctcttaccta acatctgacc tggcatctaa ttctgattct	2220
ggctttaagc cticaaaact atagcttgca gaactgtagc tgccatggct aggtagaagt	2280
gagcaaaaaa gatttgggtg tctccttaag ctgcagagat ttctcattga cttttataaa	2340
gcatgttcac ctttatagtc taagactata tatataaatg tataaatata cagtatagat	2400
ttttgggtgg ggggcattga gtattgttta aaatgtaatt taaatgaaag aaaattgagt	2460
tgcacttatt gaccattttt taatttactt gttttggatg gcttgtctat actccttccc	2520
ttaaggggta tcatgtatgg tgataggtat ctagagctta atgctacatg tgagtacga	2580
tgatgtacag attctttcag ttctttggat tctaaatata tgccacatca aacctttgag	2640
tagatccatt tccattgctt attatgtagg taagactgta gatatgtatt cttttctcag	2700
tgttggfata ttttatatta ctgacatttc ttctagtat gatggttcac gttggggfga	2760
tttaatccag ttataagaag aagttcatgt ccaaacgtcc tctttagttt ttggttggga	2820
atgaggaaaa ttcttaaaa gcccatagca gccagttcaa aaacacccga cgtcatgtat	2880
ttgagcatat cagtaacccc cttaaatfca ataccagata cttatctta caatattgat	2940
tgggaaaaca ttgtctgcca ttacagaggt attaaaacta aatttacta ctagattgac	3000
taactcaaat acacatttgc tactgttgta agaattctga ttgatttgat tgggatgaat	3060
gccatctatc tagttctaac agtgaagttt tactgtctat taatattcag ggtaaatagg	3120
aatcattcag aaatgttgag tctgtactaa acagtaagat atctcaatga accataaatt	3180
caactttgta aaaatctttt gaagcataga taatattgtt tggtaaatgt ttcttttgtt	3240
tggtaaatgt ttctttttaa gacctccta ttctataaaa ctctgcatgt agaggcttgt	3300
ttacctttct ctctctaagg tttaacaatag gattggatg ttgaaaaata taaaattatg	3360
agattgggtt tctgttgcca taaattgcat cactgtatca tttcttttt taaccggtaa	3420
gagtttcagt ttgttgaaa gtaactgtga gaaccagtt tccgtccat ctcccttagg	3480
gactacccat agacatgaaa ggtccccaca gagcaagaga taagtcttcc atggctgctg	3540
ttgcttaaac cacttaaacg aagagttccc ttgaaacttt gggaaaacat gttaatgaca	3600
atattccaga tctttcagaa atataacaca tttttttgca tgcatgcaaa tgagctctga	3660
aatcttccca tgcatctcgg tcaagggtcg tcattgcaca taagcttcca ttttaatttt	3720
aaagtgcaaa agggccagcg tggctctaaa agtaaatgtg tggattgcct ctgaaaagtg	3780
tgtatatatt ttgttgaaa ttgcatactt tgtattttga ttattttttt tttcttcttg	3840

ggatagtggg atttccagaa ccacacttga aacctttttt tatcgttttt gtattttcat 3900

gaaaatacca tttagtaaga ataccacatc aaataagaaa taatgctaca attttaagag 3960

gggaggggaag ggaaagtttt tttttattat ttttttaaaa ttttgtatgt taaagagaat 4020

gagtccttga tticaaagtt ttgttgtact taaatggtaa taagcactgt aaacttctgc 4080

aacaagcatg cagcttttga aaccatttaa ggggaagaat gaaagctgtt ccttggtcct 4140

agtaagaaga caaactgctt cccttacttt gctgagggtt tgaataaacc taggacttcc 4200

gagctatgtc agtactattc aggtaacact agggccttgg aaattcctgt actgtgtctc 4260

atggatttgg cactagccaa agcgaggcac ccttactggc ttacctctc atggcagcct 4320

actctccttg agtgtatgag tagccagggt aaggggtaaa aggatagtaa gcatagaaac 4380

cactagaaag tgggcttaat ggagttcttg tggcctcagc tcaatgcagt tagctgaaga 4440

attgaaaagt ttttgtttgg agacgtttat aaacagaaat ggaaagcaga gttttcatta 4500

aatcctttta cctttttttt ttcttggtaa tcccctaaaa taacagtatg tgggatattg 4560

aatgttaaag ggatattttt ttctattatt ttataattg tacaaaatta agcaaagtgt 4620

aaaagtttta tatgctttat taatgttttc aaaaggtatt atacatgtga tacatttttt 4680

aagcttcagt tgcttgtctt ctggtacttt ctgttatggg cttttgggga gccagaagcc 4740

aatctacaat ctctttttgt ttgccaggac atgcaataaa atttaaaaaa taaataaaaa 4800

ctaattaaga aattgaaaaa aaaaaaaaaa aaa 4833

<210> 70

<211> 555

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 70

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

1 5 10 15

Pro Tyr Ile Gln Arg Phe Val Glu Thr Pro Ala His Phe Ser Trp Lys

20 25 30

Glu Ser Tyr Tyr Arg Ser Thr Met Ser Gln Ser Thr Gln Thr Asn Glu

35 40 45

Phe Leu Ser Pro Glu Val Phe Gln His Ile Trp Asp Phe Leu Glu Gln

50 55 60

Pro Ile Cys Ser Val Gln Pro Ile Asp Leu Asn Phe Val Asp Glu Pro
65 70 75 80
Ser Glu Asp Gly Ala Thr Asn Lys Ile Glu Ile Ser Met Asp Cys Ile
85 90 95

Arg Met Gln Asp Ser Asp Leu Ser Asp Pro Met Trp Pro Gln Tyr Thr
100 105 110
Asn Leu Gly Leu Leu Asn Ser Met Asp Gln Gln Ile Gln Asn Gly Ser
115 120 125
Ser Ser Thr Ser Pro Tyr Asn Thr Asp His Ala Gln Asn Ser Val Thr
130 135 140
Ala Pro Ser Pro Tyr Ala Gln Pro Ser Ser Thr Phe Asp Ala Leu Ser
145 150 155 160

Pro Ser Pro Ala Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His Ser
165 170 175
Phe Asp Val Ser Phe Gln Gln Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp
180 185 190
Thr Tyr Ser Thr Glu Leu Lys Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr
195 200 205
Cys Pro Ile Gln Ile Lys Val Met Thr Pro Pro Pro Gln Gly Ala Val
210 215 220

Ile Arg Ala Met Pro Val Tyr Lys Lys Ala Glu His Val Thr Glu Val
225 230 235 240
Val Lys Arg Cys Pro Asn His Glu Leu Ser Arg Glu Phe Asn Glu Gly
245 250 255
Gln Ile Ala Pro Pro Ser His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Ser His
260 265 270
Ala Gln Tyr Val Glu Asp Pro Ile Thr Gly Arg Gln Ser Val Leu Val
275 280 285

Pro Tyr Glu Pro Pro Gln Val Gly Thr Glu Phe Thr Thr Val Leu Tyr
290 295 300
Asn Phe Met Cys Asn Ser Ser Cys Val Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro

305 310 315 320
 Ile Leu Ile Ile Val Thr Leu Glu Thr Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly
 325 330 335
 Arg Arg Cys Phe Glu Ala Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg
 340 345 350

 Lys Ala Asp Glu Asp Ser Ile Arg Lys Gln Gln Val Ser Asp Ser Thr
 355 360 365
 Lys Asn Gly Asp Gly Thr Lys Arg Pro Phe Arg Gln Asn Thr His Gly
 370 375 380
 Ile Gln Met Thr Ser Ile Lys Lys Arg Arg Ser Pro Asp Asp Glu Leu
 385 390 395 400
 Leu Tyr Leu Pro Val Arg Gly Arg Glu Thr Tyr Glu Met Leu Leu Lys
 405 410 415

 Ile Lys Glu Ser Leu Glu Leu Met Gln Tyr Leu Pro Gln His Thr Ile
 420 425 430
 Glu Thr Tyr Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Gln His Leu Leu Gln
 435 440 445
 Lys Gln Thr Ser Ile Gln Ser Pro Ser Ser Tyr Gly Asn Ser Ser Pro
 450 455 460
 Pro Leu Asn Lys Met Asn Ser Met Asn Lys Leu Pro Ser Val Ser Gln
 465 470 475 480

 Leu Ile Asn Pro Gln Gln Arg Asn Ala Leu Thr Pro Thr Thr Ile Pro
 485 490 495
 Asp Gly Met Gly Ala Asn Ile Pro Met Met Gly Thr His Met Pro Met
 500 505 510
 Ala Gly Asp Met Asn Gly Leu Ser Pro Thr Gln Ala Leu Pro Pro Pro
 515 520 525
 Leu Ser Met Pro Ser Thr Ser His Cys Thr Pro Pro Pro Pro Tyr Pro
 530 535 540

 Thr Asp Cys Ser Ile Val Arg Ile Trp Gln Val
 545 550 555

<210> 71	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polymer	
<400> 71	
tcttcaactg gcagct	16
<210> 72	
<400> 72	
000	
<210> 73	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polymer	
<400> 73	
cttcaactgg cagct	15
<210> 74	
<211>	
15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polymer	
<400> 74	
cttcaactgg cagct	15
<210> 75	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polymer	
<400> 75	
tcttcaactg gcagct	16
<210> 76	
<211> 16	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polymer
 <400> 76

tcttcaactg gcagct

16

<210> 77

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 77

ttcttcaact ggcagct

17

<210> 78

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 78

gttcttcaac tggcagct

18

<210> 79

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 79

ugucaagaag uugaccgucg aa

22

<210> 80

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polymer

<400> 80

gatacgaag gaggt

16

<210> 81

<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polymer	
<400> 81	
cacaatcgga caggct	16
<210> 82	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic Polymer	
<400> 82	
cgaatagtta gtagcg	16