(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년04월10일
(11) 등록번호 10-1934923
(24) 등록일자 2018년12월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 9/22 (2006.01) *A61K 31/713* (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01) *C07K 16/18* (2006.01)
C12N 11/06 (2006.01) *C12N 9/96* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7014363
(22) 출원일자(국제) 2010년11월02일
심사청구일자 2015년11월02일
(85) 번역문제출일자 2012년06월01일
(65) 공개번호 10-2012-0112446
(43) 공개일자 2012년10월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/055131
(87) 국제공개번호 WO 2011/053982
국제공개일자 2011년05월05일
(30) 우선권주장
61/257,458 2009년11월02일 미국(US)
61/370,752 2010년08월04일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 1999, VOL. 274, NR. 14, PAGES 9738-9743.*
WO2009015345 A1
WO2005063815 A1
US20060040262 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
유니버시티 오브 워싱톤 스루 이츠 센터 포 커머셜리제이션
미국 워싱턴 98105-4608 시애틀 캠퍼스 박스 354990 스위트 500 노오스이스트 11 애비뉴 4311
(72) 발명자
레드베터, 제프리, 에이.
미국, 워싱턴주 98105-4608, 시애틀, 수트 500 노쓰이스트 4311 11 애비뉴, 상업화 UW 센터, 워싱턴 대학 내
하이덴-레드베터, 마샤
미국, 워싱턴주 98105-4608, 시애틀, 수트 500 노쓰이스트 4311 11 애비뉴, 상업화 UW 센터, 워싱턴 대학 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영철, 김 순 영

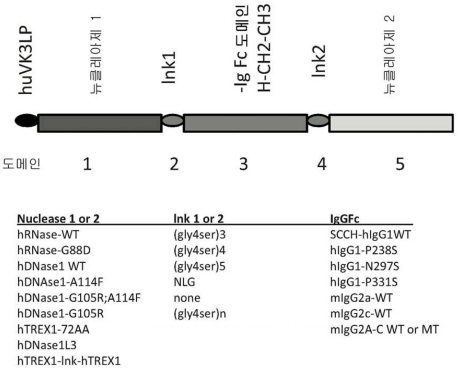
전체 청구항 수 : 총 73 항 심사관 : 김정희

(54) 발명의 명칭 **치료학적 뉴클레아제 조성물 및 방법**

(57) 요 약

포유동물에서 면역-관련 질환 또는 질병을 치료하는 방법 및 하이브리드 뉴클레아제 분자, 및 포유동물에서 면역-관련 질환을 치료하는 약학 조성물.

대 표 도 - 도12



도 12

(72) 발명자

엘콘, 키이스

미국, 워싱턴주 98105-4608, 시애틀, 수트 500 노쓰이스트 4311 11 애비뉴, 상업화 UW 센터, 워싱턴 대학 내

선, 지샹

미국, 워싱턴주 98105-4608, 시애틀, 수트 500 노쓰이스트 4311 11 애비뉴, 상업화 UW 센터, 워싱턴 대학 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 RNase Ⅰ; 또는 인간 RNase Ⅰ 및 DNase;를 포함하며,

상기 인간 RNase Ⅰ은 Fc 도메인에 제 1링커 도메인과 함께 또는 제 1링커 도메인 없이 작동적으로 결합한 인간 RNase Ⅰ이며,

상기 DNase는 Fc 도메인에 제 2링커 도메인과 함께 또는 제 2링커 도메인 없이 작동적으로 결합한 DNase이고,

상기 Fc 도메인은 인간 세포 상의 Fcγ수용체에 대한 결합이 야생형에 비하여 감소된 인간 IgG1 Fc 도메인이고,

상기 Fc 도메인은 돌연변이 CH2 도메인을 포함하는, 폴리펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 Fc 도메인은 Fcγ수용체 또는 보체 단백질에 대한 결합 또는 둘 모두에 대한 결합을 야생형에 비하여 감소시키도록 변형된 것인, 폴리펩티드.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 옵소닌작용 (opsonization), 파고시토시스 (phagocytosis), 보체 의존적 세포독성 (complement dependent cytotoxicity) 및 항체 의존적 세포 독성 (antibody-dependent cytotoxicity)으로 구성된 군으로부터 선택되는 야생형에 비하여 감소된 효과기 기능을 가지는 것인, 폴리펩티드.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 Fc 도메인에 제 2링커 없이 작동적으로 결합한 DNase 또는 Fc 도메인에 제 2링커와 함께 작동적으로 결합한 DNase를 포함하는, 폴리펩티드.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 Fc 도메인에 제 2링커 없이 작동적으로 결합한 DNase 또는 Fc 도메인에 제 2링커와 함께 작동적으로 결합한 DNase를 포함하는, 폴리펩티드.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 Fc 도메인에 제 2링커 없이 작동적으로 결합한 DNase 또는 Fc 도메인에 제 2링커와 함께 작동적으로 결합한 DNase를 포함하는, 폴리펩티드.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 인간 RNase Ⅰ은 제1링커 도메인을 통해서 Fc 도메인에 작동적으로 결합한 (operatively coupled) 것인, 폴리펩티드.

청구항 8

제2항에 있어서, 상기 인간 RNase Ⅰ은 제1링커 도메인을 통해서 Fc 도메인에 작동적으로 결합한 (operatively coupled) 것인, 폴리펩티드.

청구항 9

제3항에 있어서, 상기 인간 RNase Ⅰ은 제1링커 도메인을 통해서 Fc 도메인에 작동적으로 결합한 (operatively coupled) 것인, 폴리펩티드.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 제1링커 도메인은 폴리펩티드 링커인, 폴리펩티드.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 폴리펩티드 링커는 gly-ser 링커인, 폴리펩티드.

청구항 12

제4항에 있어서, 상기 DNase 은 제2링커 도메인을 통해서 Fc 도메인에 작동적으로 결합한 (operatively coupled) 것인, 폴리펩티드.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 제2링커 도메인은 폴리펩티드 링커인, 폴리펩티드.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 폴리펩티드 링커는 NLG 펩티드인, 폴리펩티드.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 Fc 도메인은 힌지 도메인 (hinge domain), CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함하는, 폴리펩티드.

청구항 21

제4항에 있어서, 상기 DNase는 Type I 인간 DNase, 인간 DNase 1L3 및 인간 TREX1로 구성된 군에서 선택되는 것인, 폴리펩티드.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 인간 RNase 1은

리더(leader) 시퀀스와 함께 또는 리더 시퀀스 없이 서열번호 149에서 제시한 아미노산 시퀀스를 포함하는 인간 RNase 1인, 폴리펩티드.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 Fc 도메인은

서열번호 145에서 제시한 아미노산 시퀀스를 가지는 아미노산 시퀀스, 및 P238S, P331S, K322S 및 N297S로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 Fc 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인;을 포함하는, 폴리펩티드.

청구항 24

제4항에 있어서, 상기 DNase은 서열번호 143에서 제시한 아미노산 시퀀스를 포함하는, 폴리펩티드.

청구항 25

제4항에 있어서, 상기 DNase는 서열번호 139에서 제시한 아미노산 시퀀스를 포함하는, 폴리펩티드.

청구항 26

제1항 내지 제14항 및 제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Fc 도메인은 하나 이상의 치환을 포함하는 변형된 힌지 도메인을 포함하고, 상기 치환은 시스테인(cysteine)이 치환된 것인, 폴리펩티드.

청구항 27

삭제

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 치환은 시스테인이 세린 (serine)으로 치환되는 것인, 폴리펩티드.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

제1항에 있어서, 상기 돌연변이 CH2 도메인은 Fcɣ 수용체 결합 또는 보체 단백질 결합과 연관되거나 또는 둘 모두와 연관된 하나 이상 아미노산의 돌연변이를 포함하는, 폴리펩티드.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 돌연변이는 P238S, P331S, N297S 또는 이들의 조합인, 폴리펩티드.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 돌연변이 CH2 도메인은 P238S 치환을 포함하는, 폴리펩티드.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 돌연변이 CH2 도메인은 P331S 치환을 포함하는, 폴리펩티드.

청구항 37

폴리펩티드로서,

리더(leader) 시퀀스를 갖거나 갖지 않으면서 서열번호 163에서 제시한 아미노산 시퀀스를 포함하고, P238S, P331S, K322S 및 N297S로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 Fc 도메인 돌연변이를 포함하며,

상기 Fc 도메인은 인간 세포 상의 Fcɣ수용체에 대한 결합이 야생형에 비하여 감소된 인간 IgG1 Fc 도메인이며, 상기 Fc 도메인은 돌연변이 CH2 도메인을 포함하는 것인, 폴리펩티드.

청구항 38

폴리펩티드로서,

리더(leader) 시퀀스를 갖거나 갖지 않으면서 서열번호 161에서 제시한 아미노산 시퀀스를 포함하고, P238S, P331S 및 N297S로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 Fc 도메인 돌연변이를 포함하며,

상기 Fc 도메인은 인간 세포 상의 Fcɣ수용체에 대한 결합이 야생형에 비하여 감소된 인간 IgG1 Fc 도메인이며, 상기 Fc 도메인은 돌연변이 CH2 도메인을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 39

폴리펩티드로서,

리더(leader) 시퀀스를 갖거나 갖지 않으면서 서열번호 153에서 제시한 아미노산 시퀀스를 포함하고, P238S, P331S 및 N297S로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 Fc 도메인 돌연변이를 포함하며,

상기 Fc 도메인은 인간 세포 상의 Fcγ수용체에 대한 결합이 야생형에 비하여 감소된 인간 IgG1 Fc 도메인이며, 상기 Fc 도메인은 돌연변이 CH2 도메인을 포함하는 것인 폴리펩티드.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 P238S, P331S 또는 N297S인 치환을 하나 이상 포함하는 변형된 CH2 도메인을 포함하는, 폴리펩티드.

청구항 41

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 P238S 돌연변이를 포함하는, 폴리펩티드.

청구항 42

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 P331S 돌연변이를 포함하는, 폴리펩티드.

청구항 43

제1폴리펩티드 및 제2폴리펩티드를 포함하는 이합체이고, 상기 제1폴리펩티드가 제1항 내지 제14항, 제20항 내지 제25항 및 37항 내지 39항 중 어느 한 항의 폴리펩티드를 포함하거나, 상기 제1폴리펩티드가 제1항 내지 제14항, 제20항 내지 제25항 및 37항 내지 39항 중 어느 한 항의 폴리펩티드를 포함하는 동질이합체(homodimer)인, 이합체.

청구항 44

제1폴리펩티드 및 제2폴리펩티드를 포함하는 이합체이고, 상기 제1폴리펩티드가 제26항의 폴리펩티드를 포함하거나, 상기 제1폴리펩티드가 제26항의 폴리펩티드를 포함하는 동질이합체(homodimer)인, 이합체.

청구항 45

삭제

청구항 46

제1폴리펩티드 및 제2폴리펩티드를 포함하는 이합체이고, 상기 제1폴리펩티드가 제28항의 폴리펩티드를 포함하거나, 상기 제1폴리펩티드가 제28항의 폴리펩티드를 포함하는 동질이합체(homodimer)인, 이합체.

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

제1폴리펩티드 및 제2폴리펩티드를 포함하는 이합체이고, 상기 제1폴리펩티드가 제33항의 폴리펩티드를 포함하거나, 상기 제1폴리펩티드가 제33항의 폴리펩티드를 포함하는 동질이합체(homodimer)인, 이합체.

청구항 52

제1폴리펩티드 및 제2폴리펩티드를 포함하는 이합체이고, 상기 제1폴리펩티드가 제34항의 폴리펩티드를 포함하거나, 상기 제1폴리펩티드가 제34항의 폴리펩티드를 포함하는 동질이합체(homodimer)인, 이합체.

청구항 53

제1폴리펩티드 및 제2폴리펩티드를 포함하는 이합체이고, 상기 제1폴리펩티드가 제35항의 폴리펩티드를 포함하거나, 상기 제1폴리펩티드가 제35항의 폴리펩티드를 포함하는 동질이합체(homodimer)인, 이합체.

청구항 54

제1폴리펩티드 및 제2폴리펩티드를 포함하는 이합체이고, 상기 제1폴리펩티드가 제36항의 폴리펩티드를 포함하거나, 상기 제1폴리펩티드가 제36항의 폴리펩티드를 포함하는 동질이합체(homodimer)인, 이합체.

청구항 55

제1폴리펩티드 및 제2폴리펩티드를 포함하는 이합체이고, 상기 제1폴리펩티드가 제40항의 폴리펩티드를 포함하거나, 상기 제1폴리펩티드가 제40항의 폴리 펩티드를 포함하는 동질이합체(homodimer)인, 이합체.

청구항 56

제1폴리펩티드 및 제2폴리펩티드를 포함하는 이합체이고, 상기 제1폴리펩티드가 제41항의 폴리펩티드를 포함하거나, 상기 제1폴리펩티드가 제41항의 폴리 펩티드를 포함하는 동질이합체(homodimer)인, 이합체.

청구항 57

제1폴리펩티드 및 제2폴리펩티드를 포함하는 이합체이고, 상기 제1폴리펩티드가 제42항의 폴리펩티드를 포함하거나, 상기 제1폴리펩티드가 제42항의 폴리 펩티드를 포함하는 동질이합체(homodimer)인, 이합체.

청구항 58

제1항 내지 제14항, 제20항 내지 제25항 및 제37항 내지 제39항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 59

제26항의 폴리펩티드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 60

삭제

청구항 61

제28항의 폴리펩티드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

제33항의 폴리펩티드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 67

제34항의 폴리펩티드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 68

제35항의 폴리펩티드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 69

제36항의 폴리펩티드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 70

제40항의 폴리펩티드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 71

제41항의 폴리펩티드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 72

제42항의 폴리펩티드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 73

제43항의 이합체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 74

제44항의 이합체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 75

삭제

청구항 76

제46항의 이합체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

제51항의 이합체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 82

제52항의 이합체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 83

제53항의 이합체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 84

제54항의 이합체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 85

제55항의 이합체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 86

제56항의 이합체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 87

제57항의 이합체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 자가면역 질환 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 88

제1항의 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자.

청구항 89

제88항의 핵산 분자를 포함하는 재조합 발현 벡터.

청구항 90

제89항의 재조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포.

청구항 91

제1항의 폴리펩티드의 제조방법이며,

상기 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 시퀀스를 포함하는 숙주 세포를 제공하는 단계; 및

상기 폴리펩티드가 발현되는 조건 하에서 상기 숙주 세포를 유지시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 폴리펩티드의 제조방법.

청구항 92

비정상적인 면역 반응과 연관된 상태의 치료 또는 예방용 조성물로서,

제1항의 폴리펩티드를 유효 성분으로 포함하며, 상기 상태는 자가면역 질환인, 조성물.

청구항 93

제92항에 있어서, 상기 자가면역 질환은 인슐린 의존성 당뇨병, 다발성 경화, 실험적 자가면역성 뇌척수염 (experimental autoimmune encephalomyelitis), 류마티스 관절염, 실험적 자가면역 관절염, 중증 근무력증, 갑상선염, 유베오레티니티스 (uveoretinitis)의 실험적 형태, 하쉬모토 갑상선염, 1차 점액수종, 갑상선 중독증, 악성빈혈, 자가면역 위축성 위염, 애디슨병, 조기폐경, 남성불임, 연소자형 당뇨, 굿파스튜어 증후군, 심상성천

포창, 수포성류천포창, 교감성 안염, 파코제닉 포도막염 (phacogenic uveitis), 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 백혈구 감소증, 1차 담즙성 간경변증, 활성의 만성간염 Hbs-ve, 특발성 경변, 궤양성 대장염, 쇼그렌 증후군, 강피증, 베게너육아종증, 다발성 근염, 다발성 피부염,원반 LE, 전신 홍반성 루푸스(SLE) 및 연결 조직 질환으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 자가면역 질환은 SLE인 것을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 95

RNA, DNA 또는 RNA와 DNA 모두를 포함하는 면역 복합체를 효소분해시키기 위한 뉴클레아제 분자를 유효량으로 포함하는 SLE 치료용 조성물로서,

상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체; 및 Fc 도메인에 제 1링커 도메인 없이 또는 그와 함께 결합한 인간 RNase;을 포함하는 분리된 폴리펩티드를 포함하고,

상기 Fc 도메인은 인간 세포 상의 Fcɣ수용체에 대한 결합이 야생형에 비하여 감소된 인간 IgG1 Fc 도메인이며, 상기 Fc 도메인은 돌연변이 CH2 도메인을 포함하는 SLE 치료용 조성물.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 Fc 도메인은 Fcɣ수용체 또는 보체 단백질에 대한 결합 또는 둘 모두에 대한 결합을 야생형에 비하여 감소시키도록 변형된 것을 특징으로 하는, SLE 치료용 조성물.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 Fc 도메인은 옵소닌작용 (opsonization), 파고시토시스 (phagocytosis), 보체 의존적 세포독성 (complement dependent cytotoxicity) 및 항체 의존적 세포 독성 (antibody-dependent cytotoxicity)으로 구성된 군에서 선택되는 야생형에 비하여 감소된 효과기 기능을 가지는, SLE 치료용 조성물.

청구항 98

제95항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 DNase를 포함하는 제2뉴클레아제 도메인을 더 포함하는 것을 특징으로 하는, SLE 치료용 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 죽은 세포 또는 죽어가는 세포 유래의 (리보)핵단백질 ((ribo)nucleoprotein) 입자는 2가지 메커니즘에 의해서 루프스 (lupus) 병리학의 원인이 될 수 있다: (i) 크로마틴/안티-크로마틴 (chromatin / anti-chromatin) 복합체의 용착 또는 인시츄(*in situ*) 형성은 신장염을 초래하고 신장 기능의 손상을 가져오며; (ii) 핵단백질은 톨-유사 수용체 (toll-like receptor (TLR)) 7, 8 및 9뿐만 아니라 TLR-독립 경로를 통해 선천적인 면역성을 활성화시킨다. 핵단백질의 분비는, TLR 및 항원 수용체의 공동-작용으로 B 세포의 증폭과 및 DC 활성화를 제공하여, SLE에서 자가항체에 대한 강렬한 항체로서 기능할 수 있다. 그러므로, 대상에서 필요한 만큼 유도 항원을 제거하고 및/또는 면역 자극, 면역 증폭 및 면역 복합체 매개 질환을 약화시키는 수단이 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0002] (특허문헌 0001) 미국 등록특허 5,658,570

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0003] 여기에서 제1뉴클레아제 도메인 및 Fc 도메인을 포함하는 하이브리드 뉴클레아제 분자를 개시하는데, 상기 제1 뉴클레아제 도메인은 Fc 도메인과 결합하여 작용한다. 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 제1 링커 도메인을 더 포함하고, 상기 제1 뉴클레아제 도메인은 제1링커 도메인에 의하여 Fc 도메인에 결합하여 작용한다.

[0004] 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 폴리펩티드이고, 상기 제1뉴클레아제 도메인의 아미노산 시퀀스는 인간의 야생형 RNase 아미노산 시퀀스를 포함하고, 상기 제1링커 도메인은 (Gly4Ser)n이며, 여기에 있어서, n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이며, Fc 도메인의 상기 아미노산 시퀀스는 인간의 야생형 IgG1 Fc 도메인 아미노산 시퀀스를 포함하며, 상기 제1 링커 도메인은 제1 뉴클레아제 도메인의 C-말단 및 Fc 도메인의 N-말단에 연결된다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 표 2에서 보인 시퀀스를 포함하거나 표 2에서 보인 시퀀스로 구성된 폴리펩티드이다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 서열번호 149를 포함하는 폴리펩티드이다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 서열번호 145를 포함하는 폴리펩티드이다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 서열번호 161을 포함하는 폴리펩티드이다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 서열번호 162를 포함하는 폴리펩티드이다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 서열번소 163을 포함하는 폴리펩티드이다.

[0005] 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 야생형의 인간 IgG1에 연결된 야생형의 인간 DNase1을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 n=0, 1, 2, 3, 4 또는 5인 (gly4ser)n 링커 도메인에 의해서 야생형의 인간 IgG1 Fc 도메인에 연결된 인간 DNase1 G105R A114F을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 야생형의 인간 DNase1에 연결된 야생형의 인간 IgG1과 연결된 야생형의 인간 RNase1를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 인간 DNase1 G105R A114F에 연결된 야생형의, 인간 IgG1과 연결된 야생형의 인간 RNase1을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 폴리펩티드이고, 상기 제1뉴클레아제 도메인의 아미노산 시퀀스는 RNase 아미노산 시퀀스를 포함하고, 상기 제1 링커 도메인의 길이는 5개 내지 32개 아미노산 범위에 있으며, 상기 Fc 도메인의 아미노산 시퀀스는 인간의 Fc 아미노산 시퀀스를 포함하며, 상기 제1링커 도메인은 제1 뉴클레아제 도메인의 C-말단 및 Fc 도메인의 N-말단과 연결된다. 몇몇 구현예에서, 상기 링커 도메인은 (gly4ser)5 및 제한 부위 BglII, AgeI, 및 XhoI을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 폴리펩티드이고, 상기 제1 뉴클레아제 도메인의 아미노산 시퀀스는 인간의 RNase 아미노산 시퀀스를 포함하고, 상기 제1 링커 도메인의 길이는 5개 내지 21개 사이의 아미노산을 가지며, Fc 도메인의 아미노산 시퀀스는 인간의 야생형 Fc 도메인 아미노산 시퀀스를 포함하고, 상기 제1 링커 도메인은 제1 뉴클레아제 도메인의 C-말단 및 Fc 도메인의 N-말단에 연결된다.

[0006] 몇몇 구현예에서, 상기 Fc 도메인은 인간 세포 상에서 Fc 수용체로 결합된다. 몇몇 구현예에서, 상기 분자의 혈청 반감기는 상기 제1 뉴클레아제 도메인 단독의 혈청 반감기보다 현저히 길다. 몇몇 구현예에서, 상기 분자의 제1 뉴클레아제 도메인의 뉴클레아제 활성은 뉴클레아제 도메인 단독의 활성과 동일하거나 더 크다. 몇몇 구현예에서, 상기 분자의 마우스로의 투여는 마우스 루프스 모델 어세이 (mouse Lupus model assay)에 의해 측정되는 마우스의 생존율을 증가시킨다.

[0007] 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 리더 시퀀스를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 리더 시퀀스는 인간 kappa 경쇄 패밀리로부터 유래된 인간 VK3LP 펩티드이고, 상기 리더 시퀀스는 제1 뉴클레아제 도메인의 N-말단에 연결된다.

[0008] 몇몇 구현예에서, 상기 분자는 폴리펩티드이다. 몇몇 구현예에서, 상기 분자는 폴리뉴클레오티드이다.

[0009] 몇몇 구현예에서, 상기 제1 뉴클레아제 도메인은 RNase를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 RNase는 인간의 RNase이다. 몇몇 구현예에서, 상기 RNase는 표 2에서 제시한 RNase 아미노산 시퀀스와 90% 이상의 상동성을 보이는 아미노산 시퀀스를 포함하는 폴리펩티드이다. 몇몇 구현예에서, 상기 RNase는 인간 RNase A 패밀리 멤버이다. 몇몇 구현예에서, 상기 RNase는 인간 췌장의 RNase1이다.

[0010] 몇몇 구현예에서, 상기 제1 뉴클레아제 도메인은 DNase를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 DNase는 인간 DNase이다. 몇몇 구현예에서, 상기 DNase는 표 2에서 제시한 DNase 아미노산 시퀀스와 90% 이상의 상동성을 보이는 아미노산 시퀀스를 포함하는 폴리펩티드이다. 몇몇 구현예에서, 상기 DNase는 인간 DNase I, TREX1,및 인간 DNase 1L3로 구성된 군에서 선택된다.

[0011] 몇몇 구현예에서 상기 Fc 도메인은 인간의 Fc 도메인이다. 몇몇 구현예에서, 상기 Fc 도메인은 야생형 Fc 도메인이다. 몇몇 구현예에서, 상기 Fc 도메인은 돌연변이 Fc 도메인이다. 몇몇 구현예에서, 상기 Fc 도메인은 인간의 IgG1 Fc 도메인이다. 몇몇 구현예에서, 상기 Fc 도메인은 표 2에서 제시하는 Fc 아미노산 시퀀스에 90% 이상의 상동성을 가지는 아미노산 시퀀스를 포함하는 폴리펩티드이다.

[0012] 몇몇 구현예에서, 상기 제1 링커 도메인의 길이는 약1 내지 약 50개의 아미노산을 가진다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 링커 도메인의 길이는 약 5 내지 약31개의 아미노산을 가진다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 링커 도메인의 길이는 약 15 내지 약25개의 아미노산을 가진다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 링커 도메인의 길이는 약 20 내지 약32개의 아미노산을 가진다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 링커 도메인의 길이는 약 20개의 아미노산을 가진다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 링커 도메인의 길이는 약 25개의 아미노산을 가진다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 링커 도메인의 길이는 약 18개의 아미노산을 가진다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 링커 도메인은 gly/ser 펩티드를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 gly/ser 펩티드는 구조식 $(Gly_4Ser)n$이고, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로 구성된 군에서 선택되는 양수이다. 몇몇 구현예에서, 상기 gly/ser 펩티드는 $(Gly_4Ser)3$를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 gly/ser 펩티드는 $(Gly_4Ser)4$를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 gly/ser 펩티드는 $(Gly_4Ser)5$를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1링커 도메인은 하나 이상의 제한 부위를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 링커 도메인은 하나 이상의 제한 부위를 포함하는 약12개 또는 그 이상의 뉴클레오티드를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 링커 도메인은 2개 또는 그 이상의 제한 부위를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 링커 도메인은 복수의 제한 부위를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 링커 도메인은 NLG 펩티드를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 링커 도메인은 N-링크 글리코실화 부위(N-linked glycosylation site)를 포함한다.

[0013] 몇몇 구현예에서, 상기 제1 뉴클레아제 도메인은 Fc 도메인의 N-말단에 연결된다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 뉴클레아제 도메인은 Fc 도메인의 C-말단에 연결된다.

[0014] 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 제2 뉴클레아제 도메인을 더 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 및 제2 뉴클레아제 도메인은 별개의 뉴클레아제 도메인이다. 몇몇 구현예에서, 상기 제1 및 제2 뉴클레아제 도메인은 동일한 뉴클레아제 도메인이다. 몇몇 구현예에서, 상기 제2뉴클레아제 도메인은 Fc 도메인의 C-말단에 연결된다. 몇몇 구현예에서, 상기 제2 뉴클레아제 도메인은 Fc 도메인의 N-말단에 연결된다. 몇몇 구현예에서, 상기 제2 뉴클레아제 도메인은 제1 뉴클레아제 도메인에 연결된다. 몇몇 구현예에서, 상기 제2 뉴클레아제 도메인은 제1 뉴클레아제 도메인의 C-말단에 연결된다. 몇몇 구현예에서, 상기 제2 뉴클레아제 도메인은 제1 뉴클레아제 도메인의 N-말단에 연결된다.

[0015] 또한 여기에서는 제1 폴리펩티드 및 제2 폴리펩티드를 포함하는 이합체 폴리펩티드를 개시하는데, 상기 제1 폴리펩티드는 제1 뉴클레아제 도메인 및 Fc 도메인을 포함하고, 제1 뉴클레아제 도메인은 Fc 도메인과 연결되어 작용한다. 몇몇 구현예에서, 상기 제2 폴리펩티드는 제2 뉴클레아제 도메인 및 제2 Fc 도메인을 포함하는 제2 하이브리드 뉴클레아제 분자이고, 제2 뉴클레아제 도메인은 제2 Fc 도메인과 연결되어 작용한다.

[0016] 또한 여기에서는 여기에서 기술한 하나 이상의 하이브리드 뉴클레아제 분자 및/또는 하나 이상의 이합체 폴리펩티드, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 개시한다.

[0017] 또한 여기에서는 본 발명에서 개시한 하이브리드 뉴클레아제 분자를 암호화하는 핵산 분자를 개시한다. 아울러, 여기에서는 본 발명에서 개시한 핵산 분자를 포함하는 재조합 발현 벡터를 개시한다. 더불어 여기에서는, 본 발명에서 개시한 재조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포를 개시한다.

[0018] 또한 여기에서는 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자를 암호화하는 핵산 시퀀스를 포함하는 숙주 세포를 공급하는 단계; 및 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자가 발현되는 조건 하에서 숙주세포를 유지시키는 단계를 포함하는, 하이브리드 뉴클레아제의 제조방법을 개시한다.

[0019] 또한 여기에서는, 본 발명에서 개시된 분리된 하이브리드 뉴클레아제 분자의 유효량을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 비정상적인 면역 반응과 연관된 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 개시한다. 몇몇 구현예에서, 상기 상태는 자가 면역 질환이다. 몇몇 구현예에서, 상기 자가면역 질환은 인슐린 의존성 당뇨병, 다발성 경화, 실험적 자가면역성 뇌척수염 (experimental autoimmune encephalomyelitis), 류마티스 관절염, 실험적 자가면역 관절염, 중증 근무력증, 갑상선염, 유베오레티니티스 (uveoretinitis)의 실험적 형태, 하쉬모토 갑상선염, 1차 점액수종, 갑상선 중독증, 악성빈혈, 자가면역 위축성 위염, 애디슨병, 조기폐경, 남성불임, 연소자형 당뇨, 굿파스튜어 증후군, 심상성천포창, 수포성류천포창, 교감성 안염, 파코제닉 포도막염 (phacogenic uveitis), 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 백혈구 감소증, 1차 담즙성 간경변증, 활성의 만성간염 Hbs-ve, 특발성 경변, 궤양성 대장염, 쇼그렌 증후군, 강피증, 베게너육아종증, 다발성 근염, 다발성 피부염,원반 LE, 전신 홍반성 루푸스(SLE) 및 연결 조직 질환으로 구성된 군에서 선택된다. 몇몇 구현예에서, 상기 자가면역 질환은 SLE이다.

도면의 간단한 설명

[0020] 본 발명의 이러저러한 특징, 관점 및 장점은 다음의 설명 및 포함하는 도면의 관점에서 더욱 더 잘 이해될 것이다. 여기에 있어서:

도 1은 P238S, K322S 및 P331S에서 돌연변이를 갖는 상기 mRNase-mIgG2a의 아미노산 시퀀스 및 뉴클레오티드를 보인다. 이러한 시퀀스는 huVK3LP+mrib1+mIgG2A-C-2S (서열번호 114)로서 시퀀스 리스팅에 목록화된다.

도 2는 본 발명에서 기술한 하이브리드 뉴클레아제 분자의 몇몇 구현예의 개략도를 보인다.

도 3은 환원뿐 아니라 비환원 조건 하에서 mRNase-mIgG2a-c의 SDS-PAGE 젤 분석 (gel analysis)을 보인다.

도 4는 mRNasemIg2a-c의 젤 면역침전 분석을 보인다.

도 5는 마우스 410 유래의 RNase-Ig 하이브리드 뉴클레아제 분자를 정맥내 주사하기 전후의 안티-RNA 항체 ELISA 역가를 보인다. 상기 데이터는, RNase-Ig의 주입이, 3주 이상 계속되는 안티-RNA 항체의 역가에서 환원을 초래하였음을 보인다.

도 6은, RNase-Ig가 SLE 환자 (J11) 유래 혈청에 핵 추출물 (NE) 을 더하여 형성되는 면역 복합체를 이용하여 자극시킨 인간의 말초혈액 단핵 세포로부터 얻어지는 인터페론-α의 유도를 없어지게 했던 것을 보인다. 안티-RNA 항체의 역가는 RNase-Ig의 주입 후에 감소되었다.

도 7은 RNase-Ig가 SLE 환자 (J11) 유래 혈청에 핵 추출물 (NE) 을 더하여 형성되는 면역 복합체를 이용하여 자극시킨 인간의 말초혈액 단핵 세포로부터 얻어지는 인터페론-α의 유도를 없어지게 했던 것을 보인다.

도 8은 정상적인 B6 마우스와 비교한, 2마리의 RNase 트랜스제닉 (Tg) 마우스로부터 유래된 혈청의 단일 방사효소 확산 분석 (single radial enzyme diffusion (SRED) analysis)을 보인다.

도 9는 ELISA로 측정된 Tg 및 더블 Tg (DTg) 마우스에서의 RNaseA의 농도를 보인다. 각각의 도트는 개개의 마우스에서 측정된 농도를 나타낸다.

도 10은 TLR7.1 Tg 대 TLR7.1xRNaseA DTg 마우스의 생존을 보인다.

도 11은 비장에서 Tg 대 DTg 마우스의 IRGs의 정량적 PCR (quantitative PCR)을 보인다.

도 12는 하이브리드 뉴클레아제 분자의 다른 구현예를 실현하는 프로토타입 (prototype) 구조를 보인다.

도 13은 RNase Alert Substrate™을 이용하여 측정하는 경우 hRNase1-G88D-hIgG1 SCCH-P238S-K322S-P331S 하이브리드 뉴클레아제 분자에 대한 효소의 동력학을 보인다.

도 14는 hRNase1-WT-hIgG1-WT의 인간 단핵 세포주 U937 및 THP1에 대한 결합을 보인다. 양쪽 모두의 플롯에서 왼쪽 상의 피크는 대조군이고 양쪽 모두의 플롯에서 오른쪽 상의 피크는 hRNase1-WT-hIgG1-WT이다.

도 15는 인간 IVIg의 U937 및 THP-1 세포로의 결합에 대하여 hRNase1-WT-hIgG1-WT에 의한 블록킹 활성

(blocking activity)을 보인다.

도 16은 Trex1-(g4s)n-mIgG 대체 형태에 의한 DNA 효소분해 어세이의 결과를 보인다.

도 17은 COS-7 일시적 트랜스펙션으로부터 얻어지는 trex1-(Gly4S)4-Ig 및 trex1-(Gly4S)5-Ig 배양 상청물(supernatant)에 대한 웨스턴 블랏의 결과를 보인다.

도 18은 DNAse1L3-mIgG2a-c 하이브리드 뉴클레아제 분자를 발현시키는, 2A3, 3A5, 및 8H8로 지정되고 견고하게 트랜스펙션된 다른 CHO DG44 클론에 의한 DNA 효소분해 패턴을 보인다.

도 19는 효소 저해제로서 이용된 헤파린의 존재 및 부존재하에서의 다양한 인큐베이션 시간 후, DNase1L3-Ig 하이브리드 뉴클레아제 분자의 양을 감소시키는 DNA 효소분해 패턴을 보인다.

도 20은 hRNase1-Ig-hDNase1 또는 hDNase1-Ig 뉴클레아제 분자의 다른 구현예를 발현하는, 일시적으로 트랜스펙션된 COS 세포로부터 얻어지는 면역침전 융합 단백질의 웨스턴 블랏을 보인다.

도 21은 hRNase1-Ig-hDNase1 또는 hDNase1-Ig 하이브리드 뉴클레아제 분자의 다른 구현예를 발현하는 COS 상청물에서, RNase 활성의 존재를 평가하는 SRED 분석을 보인다.

도 22는 트랜스펙션된 세포로부터 얻어지는 COS 상청물 상에서 수행된 DNase 뉴클레아제 활성 어세이의 결과를 보이는 복합 도면을 나타낸다. 도 21에서의 넘버링 (예. 090210-8 및 091210-8)에 대한 설명은 또한 본 도면에 적용된다.

도 23은 Rnase Alert Substrate (Ambion/IDT)를 이용하여 어세이된 효소 동력학 및 Spectramax M2 microplate Reader로 정량화된 형광을 보인다. 데이터는 Softmax Pro software (Molecular Devices)를 이용하여 분석되었다. 다른 기질 농도에서의 반응 속도가 측정되었고, Lineweaver-Burk 플롯으로서 상기 데이터를 보였다. 부피에 대하여 보정된 겉보기 Km은 280nM이다.

도 24는 H564 및 H564-RNaseA 이중 트랜스제닉 마우스로부터 얻어지는 마우스 혈청에 있어서, 트랜스제닉 마우스가 나이듦에 따른 연속적인 구간에서 안티-RNA 항체의 수준을 보인다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] **관련 출원에 대한 참조**

[0022] 본 출원은, 모든 목적을 위하여 전체적으로 참조로 삽입된 전체적인 개시로서, 2009년 11월 2일에 출원한 미국 가출원 제61/257,458호 및 2010년 8월 4일에 출원한 미국 가출원 제61/370,762호를 우선권으로 하여 청구한다.

[0023] **연합하여 도움을 준 연구 또는 개발에 대한 언급**

[0024] 본 발명은 미국 국립 보건원 (AI44257, NS065933 및 AR048796으로 승인된), 루프스 연구에 대한 연합 및 워싱턴 주의 생활과학 개발 기금 (2087750)로부터 도움을 받아 수행되었다. 상기 단체는 본 발명에 어떠한 권리를 가진다.

[0025] **시퀀스 시스팅에 대한 참조**

[0026] 본 출원은 X 바이트의 사이즈로, 20XX년 X월에 만들어진 XXXXXPCT_시퀀스리스팅.txt로 이름지어진 텍스트 파일로 전자적으로 제출된 시퀀스 리스팅을 포함한다. 상기 시퀀스 리스팅은 참조로서 포함된다.

[0027] **구체적인 설명**

[0028] 본 발명의 청구항 및 상세한 설명에서 사용된 용어들은 다르게 구체화되지 않는 한 아래에서 제시된 것처럼 정의된다. 모출원인 가출원에서 사용된 용어와의 직접적인 충돌이 있는 경우에 있어서, 현재의 상세한 설명 상에서 사용된 용어가 기준이다.

[0029] "아미노산"은 자연 발생 아미노산 및 합성의 아미노산을 의미할 뿐 아니라, 자연 발생 아미노산과 동일한 방법으로 기능하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 의미한다. 자연 발생 아미노산은 유전적 코드에 의해 암호화되는 것들 뿐 아니라, 예컨대 하이드록시프롤린 (hydroxyproline), γ-카복시글루타메이트 (γ-carboxyglutamate) 및 O-포스포세린 (O-phosphoserine)과 같이 그 후에 변형되는 아미노산들이다. 아미노산 유사체는 자연 발생 아미노산과 동일한 염기 화학적 구조, 즉, 수소에 결합된 α탄소, 카복실기, 아미노기 및 호모세린 (homoserine), 노르류신 (norleucine), 메티오닌 설폭사이드 (methionine sulfoxide), 메티오닌 메틸

설포늄 (methionine methyl sulfonium)과 같은 R기를 가진다. 그러한 유사체는 변형된 R기 (예를 들어, 노르류신) 또는 변형된 펩티드 뼈대를 가지지만, 자연 발생 아미노산과 동일한 염기 화학적 구조를 유지한다. 아미노산 모방체는 아미노산의 일반적인 화학 구조와는 다른 구조를 가지지만, 자연 발생 아미노산과 비슷한 방법으로 기능한다.

[0030] 본 발명에서 아미노산은 보통 알려져 있는 3개 문자의 기호에 의하거나 또는 IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission에서 권고하는 단일문자 기호 중 어느 하나에 의해 언급될 수 있다. 비슷하게, 뉴클레오티드는 보통 일반적으로 인정되는 단일분자 코드로 언급될 수 있다.

[0031] "아미노산 치환"은 미리 결정된 아미노산 시퀀스 (출발 폴리펩티드의 아미노산 시퀀스)에서 이미 존재하는 하나 이상의 아미노산 잔기를 제2의, 다른 "대체"아미노산 잔기로 대체하는 것을 의미한다. "아미노산 삽입"은 하나 이상의 추가적인 아미노산이 미리 결정된 아미노산 시퀀스로 함입되는 것을 의미한다. 상기 삽입은 일반적으로, 하나 또는 2개의 아미노산 잔기의 삽입으로 구성될 것인 반면, 본 발명의 더 큰 "펩티드 삽입"은 예를 들어, 약 3개 내지 약 5개 또는 10개 까지, 15개까지 또는 20개까지의 아미노산 잔기의 삽입을 가져올 수 있다. 상기 삽입된 잔기(들)는 위에서 개시한 것처럼, 자연 발생하거나 또는 비자연적으로 발생할 수 있을 것이다. "아미노산 결실"은 미리 결정된 아미노산 시퀀스로쿠터 하나 이상의 아미노산 잔기를 제거하는 것을 의미한다.

[0032] "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 본 발명에서 아미노산 잔기의 폴리머를 의미하는 것으로 교환가능하게 이용된다. 상기 용어는 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기는 자연 발생한 아미노산 뿐 아니라, 자연 발생한 아미노산 폴리머 및 비-자연적으로 발생한 아미노산 폴리머에 대응하는 인공적인 화학 모방체에 있어서, 아미노산 폴리머에 적용된다.

[0033] "핵산"은 단일-또는 이중-나선 형태 중 어느 하나의, 디옥시리보뉴클레오티드(deoxyribonucleotides) 또는 리보뉴클레오티드(ribonucleotides) 및 그들의 폴리머를 의미한다. 구체적으로 한정하지 않는다면, 상기 용어는 참조 핵산으로서 유사한 결합 특성을 가지는, 자연 발생 뉴클레오티드의 알려진 유사체를 포함하는 핵산을 포함하고 자연 발생 뉴클레오티드와 비슷한 방법으로 대사 작용을 한다. 다르게 지칭하지 않는 한, 특정 핵산 시퀀스는, 또한, 보존적으로 변형된 그의 변이체 (예컨대, 동의 코돈 (degenerate codon) 치환) 및 상호 보완적인 시퀀스를 내재적으로 포함할 뿐 아니라, 외재적으로 지칭된 시퀀스를 포함한다. 구체적으로, 동의 코돈 치환체는 하나 또는 그 이상의 선택된 (또는 모두 선택된) 코돈의 제3 포지션을 혼합된-염기 및/또는 디옥시리보신 잔기로 치환시키는 시퀀스를 생성시킴에 따라 얻어질 수 있다 (Batzer *et al.*, *Nucleic Acid Res.* **19**:5081, 1991; Ohtsuka *et al.*, *J. Biol. Chem.* **260**:2605-2608, 1985); 및 Cassol *et al.*, 1992; Rossolini *et al.*, *Mol. Cell. Probes* **8**:91-98, 1994). 상기 제2 염기에서 아르기닌 및 류신에 대한 변형은 보존적일 수 있다. 상기 용어 핵산은 유전자, 유전자에 의해서 암호화되는 cDNA 및 mRNA로 교환가능하게 사용된다.

[0034] 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 어떤 폴리리보뉴클레오티드 또는 폴리디옥시리보뉴클레오티드로 구성될 수 있는데, 이것은 변형되지 않은 RNA 또는 DNA, 또는 변형된 RNA 또는 DNA일 수 있다. 예컨대, 폴리뉴클레오티드는 단일- 및 이중 사슬 DNA, 단일- 및 이중 사슬 부위의 혼합물인 DNA, 단일- 및 이중 사슬 RNA, 및 단일- 및 이중 사슬 부위의 혼합물인 RNA, 단일 사슬의 또는 더 일반적으로는, 이중-사슬, 또는, 단일-사슬 및 이중-사슬 부위의 혼합물일 수 있는 DNA 및 RNA를 포함하는 하이브리드 분자로 구성될 수 있다. 추가적으로, 상기 폴리뉴클레오티드는 RNA 또는 DNA, 또는, RNA 및 DNA 모두를 포함하는 삼중-사슬 부위로 구성될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 안정성 또는 다른 이유로 변형된, 하나 이상의 변형된 염기 또는 DNA 또는 RNA 뼈대를 또한 포함할 수 있다. "변형된" 염기는, 예를 들어, 이노신 (inosine)과 같이 특이한 염기 및 트리틸화된 염기를 포함한다. 변형의 다양성은 DNA 및 RNA로 만들어질 수 있고; 따라서, "폴리뉴클레오티드"는 화학적으로, 효소학적으로 또는 대사적으로 변형된 형태를 포괄한다.

[0035] 여기에서 사용한 것과 같이, 상기 용어"하이브리드 뉴클레아제 분자"는 하나 이상의 뉴클레아제 도메인 및 하나 이상의 Fc 도메인을 포함하는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 하이브리드 뉴클레아제 분자는 또한 융합 단백질(들) 및 융합 유전자(들)을 의미한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는, DNase 및/또는 RNase와 같은 뉴클레아제 도메인에 연결된 하나 이상의 Fc 도메인을 포함하는 폴리펩티드일 수 있다. 다른 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 RNase 뉴클레아제 도메인, 링커 도메인, 및 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 서열번호 161은 하이브리드 뉴클레아제 분자의 예시이다. 다른 예시는 아래에서 더 구체적으로 개시한다. 일 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 추가적인 변형을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 사이브리드 뉴클레아제 분자는 기능적인 모이어티 (예컨대, PEG, 약물, 또는 라벨)를 추가하여 변형될 수 있다.

[0036] 어떤 관점에서, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제는 폴리펩티드 링커와 같은, 하나 이상의 "링커 도메인"을 이용할 수 있다. 여기에서 사용한 것처럼, 상기 용어 "링커 도메인"은 선형 시퀀스에서 둘 이상의 도메인을 연결하는 시퀀스를 의미한다. 여기에서 사용한 것처럼, 상기 용어 "폴피펩티드 링커"는 폴리펩티드 사슬의 선형 아미노산 시퀀스에서, 둘 이상의 도메인을 연결하는 펩티드 또는 폴리펩티드 시퀀스 (예컨대, 합성 펩티드 또는 폴리펩티드 시퀀스와 같은)를 의미한다. 예를 들면, 폴리펩티드 링커는 뉴클레아제 도메인을 Fc 도메인으로 연결하는데 사용될 수 있다. 바람직하게, 그러한 폴리펩티드 링커는 폴리펩티드 분자에 유연성을 제공할 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 폴리펩티드 링커는 하나 이상의 Fc 도메인 및/또는 하나 이항의 뉴클레아제 도메인을 연결 (예를 들어, 유전적인 접합)시키는 데 이용된다. 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하나 이상의 링커 도메인 또는 펩티드 링커를 포함할 수 있다.

[0037] 여기에서 사용하는 것처럼, 상기 용어 "gly-ser 폴리펩티드 링커"는 글리신 및 세린 잔기로 구성된 펩티드를 의미한다. 대표적인 gly/ser 폴리펩티드 링커는 아미노산 시퀀스 $(Gly_4Ser)n$을 포함한다. 일 구현예에서, n=1이다. 일 구현예에서, n=2이다. 일 구현예에서, n=3이다. 다른 구현예에서, n=4, 즉, $Ser(Gly_4Ser)4$이다. 다른 구현예에서, n=5이다. 또 다른 구현예에서, n=6이다. 다른 구현예에서, n=7이다. 또 다른 구현예에서, n=8이다. 다른 구현예에서, n=9이다. 또 다른 구현예에서, n=10이다. 다른 대표적인 gly/ser 폴리펩티드 링커는 아미노산 시퀀스 $Ser(Gly_4Ser)n$를 포함한다. 일 구현예에서, n=1이다. 일 구현예에서, n=2이다. 바람직한 구현예에서, n=3이다. 다른 구현예에서, n=4이다. 다른 구현예에서, n=5이다. 또 다른 구현예에서, n=6이다.

[0038] 여기에서 사용한 것처럼, 상기 용어 "링크된(linked)", "융합된(fused)" 또는 "융합(fusion)"은 교환가능하게 사용된다. 이러한 용어들은 화학적 컨쥬게이션 또는 재조합 수단을 포함하는 어떤 수단에 의하여, 둘 이상의 요소 또는 구성요소 또는 도메인을 함께 결합하는 것을 의미한다. 화학적 컨쥬게이션 방법 (예컨대, 헤테로이작용성의 교차결합 제제 (heterobifunctional crosslinking agent)를 이용)은 당업계에서 알려져 있다.

[0039] 여기에서 사용한 바와 같이, 상기 용어 "Fc 영역"은 그것의 2개의 중쇄에서 개개의 Fc 도메인 (또는 Fc 모이어티)에 의해 형성되는 자연 발생 면역글로불린의 비율로 정의된다.

[0040] 여기에서 사용한 바와 같이,상기 용어 "Fc 도메인"은 단일 면역 글로불린 (Ig) 중쇄의 비율을 의미한다. 그러한 Fc 도메인은 또한 "Ig" 또는 "IgG"로 의미될 수 있다. 몇몇 구현예에서, Fc 도메인은 파파인 (papain) 절단 부위의 상류에 바로 존재하는 힌지 영역에서 시작되고 항체의 C-말단에서 종료된다. 그래서, 완전한 Fc 도메인은 하나 이상의 힌지 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인을 포함한다. 어떤 구현예에서, Fc 도메인은 다음에서 하나 이상을 포함한다 :힌지 (예를 들어, 상단, 중간 및/또는 하단의 힌지 영역) 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인, CH4 도메인, 또는 변이체, 또는, 그들의 부분 또는 단편. 다른 구현예에서, Fc 도메인은 완전한 Fc 도메인 (즉, 힌지 도메인, CH2 도메인 및 CH3 도메인)을 포함한다. 일 구현예에서, Fc 도메인은 CH3 도메인 (또는 그의 부분)에 접합된 힌지 도메인 (또는 그의 부분)을 포함한다. 다른 구현예에서, Fc 도메인은 CH2 도메인 (또는 그의 부분)에 접합된 CH2 도메인 (또는 그의 부분)을 포함한다. 다른 구현예에서, Fc 도메인은 CH3 또는 그의 부분으로 구성된다. 다른 구현예에서, Fc 도메인은 힌지 도메인 (또는 그의 부분) 및 CH3 도메인 (또는 그의 부분)으로 구성된다. 다른 구현예에서, Fc 도메인은 CH2 도메인 (또는 그의 부분) 및 CH3 도메인 (또는 그의 부분)으로 구성된다. 다른 구현예에서, Fc 도메인은 힌지 도메인 (또는 그의 부분) 및 CH2 도메인 (또는 그의 부분)으로 구성된다. 일 구현예에서, Fc 도메인은 하나 이상의 CH2 도메인 부분이 부족하다 (예를 들어, CH2 도메인의 하나 또는 부분). 일 구현예에서, 본 발명의 Fc 도메인은 FcRn 결합에 요구되는, 당업계에서 알려진 Fc 분자의 일 부분 이상을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 Fc 도메인은 FcɣR 결합에 요구되는 것으로 당업계에서 알려진 Fc 분자의 일 부분 이상을 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 Fc 도메인은 단백질 A 결합에 요구되는 것으로 당업계에서 알려진 Fc 분자의 일 부분 이상을 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 Fc 도메인은 단백질 G 결합에 요구되는 것으로 당업계에서 알려진 Fc 분자의 일 부분 이상을 포함한다. 여기에서 일반적으로 Fc 도메인은 면역글로불린 중쇄의 Fc 도메인을 전체 또는 부분으로 포함하는 폴리펩티드를 의미한다. 이것은 전체 CH1, 힌지, CH2 /또는 CH3 도메인 뿐 아니라 예를 들어, 상기 힌지, CH2 및 CH3 도메인을 유일하게 포함하는 그러한 펩티드의 단편을 포함하는 폴리펩티드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 상기 Fc 도메인은 인간 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, 또는 IgM 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 어떠한 종 및/또는 어떠한 아형의 면역글로불린 유래일 수 있다. 상기 Fc 도메인은 자연 발생 Fc 및 Fc 변이체 분자를 포함한다. Fc 변이체 및 자연 발생 Fc의 그것과 함께, 상기 용어 Fc 도메인은 다른 방법으로 또는 온전한 항체로부터 효소 분해되던지 간에, 단합체 또는 다합체 형태로 분자를 포함한다.

[0041] 여기에서 말하는 바와 같이, 어떤 Fc 도메인은 자연 발생 면역글로불린 분자와 다르게 변형될 수 있다는 것이

당업자에게 이해될 것이다. 어떤 대표적인 구현예에서, 상기 Fc 도메인은 효과기 (effector)의 기능을 유지한다 (예를 들어, FcγR 결합).

[0042] 본 발명의 폴리펩티드의 Fc 도메인은 다른 면역 글로불린 분자로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드의 Fc 도메인은 IgG1 분자로부터 유래된 CH2 및/또는 CH3 도메인, 및 IgG3 분자로부터 유래된 힌지 영역을 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, Fc 도메인은 부분적으로 IgG1 분자로부터, 부분적으로 IgG3 분자로부터 유래된 키메라 힌지 영역(chimeric hinge region)을 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, Fc 도메인은 부분적으로 IgG1 분자로부터, 부분적으로 IgG4 분자로부터 유래된 키메라 힌지 영역(chimeric hinge region)을 포함할 수 있다.

[0043] 지정된 폴리펩티드 또는 단백질로부터 "유래된" 폴리펩티드 또는 아미노산 시퀀스는 폴리펩티드의 기원을 의미한다. 바람직하게, 특별한 시퀀스로부터 유래한 폴리펩티드 또는 아미노산은 그러한 시퀀스 또는 그의 부분과 필수적으로 동일한 아미노산 시퀀스를 가지고, 여기에 있어서 상기 일부분은 10-20 개 이상의 아미노산으로 구성되며, 바람직하게는 20-30개의 아미노산, 더 바람직하게는 30-50개의 아미노산으로 구성되거나, 그렇지 않으면 시퀀스에서 그것의 기원을 가지기 때문에 당업자가 식별이 가능하다.

[0044] 다른 펩티드로부터 유래한 폴리펩티드는 출발 폴리펩티드에 대하여 하나 이상의 돌연변이를 가질 수 있는데, 예를 들어, 다른 아미노산 잔기로 치환되었거나 또는 하나 이상의 아미노산 잔기가 삽입 또는 결실된, 하나 이상의 아미노산 잔기가 그것이다.

[0045] 폴리펩티드는 자연 발생되지 않은 아미노산 시퀀스를 포함할 수 있다. 그러한 변이체는, 필연적으로, 출발 하이브리드 뉴클레아제 분자와 100% 미만의 시퀀스 동일성 또는 유사성을 가진다. 바람직한 실시예에서, 상기 변이체는 출발 폴리펩티드의 아미노산 시퀀스와 약75% 내지 100%미만의 시퀀스 동일성 또는 유사성을 가지고, 더 바람직하게는 약 80% 내지 100%미만, 더욱 더 바람직하게는 약 85% 내지 100%미만의 시퀀스 동일성 또는 유사성을 가지며, 조금 더 바람직하게는 약 90% 내지 100%미만의 시퀀스 동일성 또는 유사성을 가지고 (예컨대, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%), 가장 바람직하게는, 약95% 내지 100%미만, 예를 들면 상기 변이체 분자의 길이 전체에 걸쳐 시퀀스 동일성 또는 유사성을 가진다.

[0046] 일 구현예에서, 출발 폴리펩티드 시퀀스와 그로부터 유래된 시퀀스 사이에 다른 아미노산 하나가 있다. 이러한 시퀀스에 대한 동일성 또는 유사성은, 만약 필요하다면, 시퀀스 동일성의 최대 백분율을 얻기 위해, 시퀀스를 정렬하고 갭을 도입한 후에, 출발 아미노산 잔기와 동일한 (즉, 동일한 잔기) 후보 시퀀스에서 아미노산 잔기들의 백분율로 정의된다.

[0047] 일 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드는 표 2로부터 선택되는 아미노산 시퀀스 및 기능적으로 활성인 그의 변이체로 구성되거나, 표 2로부터 선택되는 아미노산 시퀀스 및 기능적으로 활성인 그의 변이체로 필수적으로 구성되거나, 또는 이를 포함한다. 일 구현예에서, 폴리펩티드는 표 2에서 제시한 아미노산 시퀀스에 대하여 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%이상의 동일성을 가지는 아미노산 시퀀스를 포함한다. 일 구현예에서, 폴리펩티드는 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 300, 400, 또는 500개 이상 (또는 상기 숫자 내의 어떤 정수)의 표 2에서 제시한 아미노산 시퀀스에 인접한 아미노산을 포함한다.

[0048] 일 구현예에서, 본 발명의 상기 펩티드는 뉴클레오티드 시퀀스에 의해 암호화된다. 본 발명의 뉴클레오티드 시퀀스는 다수의 적용예에서 유용할 수 있고 상기 적용예는 다음을 포함한다: 클로닝 (cloning), 유전자 치료 (gene therapy), 단백질 발현 및 정제, 돌연변이 도입, 그를 필요로 하는 숙주세포의 DNA 백신, 예컨대 수동 면역에 대한 항체 생성, PCR, 프라이머 및 프로브 생성, siRNA 디자인 및 생성(예컨대, the Dharmacon siDesign website를 보라) 등등. 일 구현예에서, 본 발명의 상기 뉴클레오티드 시퀀스는 표 2에서 선택되는 뉴클레오티드 시퀀스를 포함하거나, 이로 구성되거나 또는 이로써 필수적으로 구성된다. 일 구현예에서, 뉴클레오티드 시퀀스는 표 2에서 제시한 뉴클레오티드 시퀀스에 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오티드 시퀀스를 포함한다. 일 구현예에서, 뉴클레오티드 시퀀스는 표 2에서 제시한 인접한 뉴클레오티드 시퀀스에 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%이상 동일한, 인접한 뉴클레오티드 시퀀스를 포함한다. 일 구현예에서, 뉴클레오티드 시퀀스는 표 2에서 제시한 뉴클레오티드 시퀀스에 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 300, 400, 또는 500개 (또는 상기 숫자 내에서의 어떤 정수)로 인접한 뉴클레오티드를 가지는 뉴클레오티드 시퀀스를 포함한다.

[0049] 본 발명의 바람직한 하이브리드 뉴클레아제 분자는 인간 면역글로불린 시퀀스로부터 유래된 시퀀스 (예를 들어,

하나 이상의 Fc 도메인)을 포함한다. 그러나, 시퀀스들은 다른 포유류종으로부터 유래된 하나 이상의 시퀀스를 포함할 수 있다. 예를 들어, 영장류의 Fc 도메인 또는 뉴클레아제 도메인은 대상 시퀀스에 포함될 수도 있다. 대안적으로, 하나 이상의 쥐의 아미노산은 폴리펩티드에서 존재할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드 시퀀스는 면역성이 아니고 및/또는 면역성을 감소시켰다.

[0050] 자연 발생 시퀀스가 목적하는 활성은 유지하면서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 자연 발생 시퀀스에서 또는 그들이 유래된 자연 발생 시퀀스로부터 다양하게 바뀔 수 있는 것으로 당업자에게 이해될 것이다. 예를 들어, "비-필수적인" 아미노산 잔기에서의 보존적 치환 또는 변화를 유도하는, 뉴클레오티드 또는 아미노산의 치환이 일어날 수 있다. 면역글로불린 (예컨대, Fc 도메인) 유래 하이브리드 뉴클레아제 분자의 비-자연 발생 변이체를 암호화하는, 분리된 핵산 분자는, 하나 이상의 아미노산이 치환, 추가 또는 결실되어 암호화된 단백질로 도입되도록 그렇게, 하나 이상의 뉴클레오티드의 치환, 추가 또는 결실시켜 면역글로불린의 뉴클레오티드 시퀀스로 도입함에 의하여 만들어질 수 있다. 돌연변이는 위치-지정 돌연변이 유발 및 PCR-매개 돌연변이 유발과 같은, 표준기법에 의해 도입될 수 있다.

[0051] 본 발명의 상기 펩티드 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하나 이상의 아미노산 잔기 , 예를 들어, 필수적이거나 또는 비필수적인 아미노산 잔기에서의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. "보존성 아미노산 치환"은 상기 아미노산 잔기가 유사한 측쇄(side chain)를 가지는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사한 측쇄를 가지는 아미노산 잔기의 패밀리들은 염기성의 측쇄 (예컨대, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성의 측쇄 (예컨대, 아스파틱산, 글루타믹산), 비전하 극성 측쇄 (예컨대, 글리신, 아스파라긴, 굴루타민, 세린, 트레오닌, 타이로신, 시스테인), 비극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-가지친 측쇄 (예컨대, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 타이로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함하는 것으로 당업계에서 정의되어 있었다. 그러므로, 결합 폴리펩티드에서 비필수적인 아미노산 잔기는 바람직하게는 동일한 측쇄 패밀리의 다른 아미노산 잔기로 치환된다. 다른 구현예에서, 아미노산의 스트링(string)은 측쇄 패밀리 구성원의 순서 또는 조성과 다른, 구조적으로 유사한 스트링으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 다른 구현예에서, 돌연변이는 포화 돌연변이 유발과 같은 것에 의해 코딩 시퀀스의 전부 또는 일부를 따라서 무작위로 도입될 수 있고, 그 결과로 생긴 돌연변이는 본 발명의 결합 폴리펩티드로 함입되어 목적하는 타겟에 결합하는 능력을 확인할 수 있다.

[0052] 상기 용어 "개선"은 질병 상태의 치료에 있어서 치료학적으로 도움이 되는 결과를 의미하는 것으로, 예를 들어 자가면역 질환 (예컨대, SLE)상태인, 질환 상태의 치료에 있어서, 예컨대 병의 예방, 병의 심각성 및 진행의 경감, 차도 또는 그의 치료를 포함하는 치료학적으로 유익한 어떤 결과를 의미한다.

[0053] 상기 용어 "인시츄 (*in situ*)"는 조직 배양에서의 성장과 같이, 살아있는 생물체로부터 분리되어 성장하는 살아 있는 세포에서 일어나는 과정을 의미한다.

[0054] 상기 용어 "인비보 (*in vivo*)"는 살아있는 생물체에서 일어나는 과정을 의미한다.

[0055] 여기에서 사용된 용어 "포유류" 또는 "대상" 또는 "환자"는 인간 및 비인간을 모두 포함하는 것이고, 인간, 비인간 영장류, 개과, 고양이과, 쥣과, 소과, 말과 및 돼지과를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0056] 둘 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 시퀀스의 전후에서, 백분율 "동일성" 용어는 아래에서 기술하는 시퀀스 알고리즘 비교법 (예를 들어, BLASTP 및 BLASTN, 또는 당업자가 사용가능한 다른 알고리즘) 또는 육안검사로 측정됨에 있어서, 최대 대응값을 비교하고 정렬하였을 때와 동일한 특정 백분율의 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드를 가지는 둘 이상의 시퀀스 또는 서브시퀀스 (subsequence)를 의미한다. 상기 적용에 의존하여, 퍼센트 "동일성"은 예를 들어, 기능적인 도메인을 넘어서 비교되는 시퀀스의 영역 상에 존재할 수 있거나 또는 대안적으로, 비교되는 두 개의 시퀀스의 전체 길이 상에 존재할 수 있다.

[0057] 시퀀스 비교에 있어서, 일반적으로, 하나의 시퀀스는 테스트되는 시퀀스들과 비교되는 참조 시퀀스로서 작용한다. 시퀀스 비교 알고리즘을 사용할 때, 테스트 및 참조 시퀀스는 컴퓨터에 입력되어, 만약 필요하다면 서브시퀀스 좌표가 지정되고, 시퀀스 알고리즘 프로그램 파라미터가 지정된다. 상기 시퀀스 비교 알고리즘은 그 후에 지정된 프로그램 파라미터에 기초하여, 참조 시퀀스와 관계 있는, 테스트 시퀀스에 대한 시퀀스 동일성의 백분율을 계산한다.

[0058] 비교를 위하여 최적 시퀀스의 정렬이 수행될 수 있는데, 예를 들어, Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)의 로컬 상동성 (local homology), Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)의 상동성 정렬 알고리즘,. Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)의 유사성 방법의 조사, 상기

알고리즘의 컴퓨터화된 수행 (GAP, BESTFIT, FASTA, and TFASTA in the Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.) 또는 육안 검사 (일반적으로 Ausubel et al., infra를 보라)에 의한다.

[0059] 백분율 시퀀스 동일성 및 시퀀스 유사성을 결정하기에 적합한 알고리즘의 일 예시는 BLAST 알고리즘이고, 이것은 Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)에서 기술되어 있다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 National Center for Biotechnology Information 웹사이트에서 공개되어 이용가능하다.

[0060] 상기 용어 "충분한 양"은 목적하는 효과를 나타내기 충분한 양을 의미하는 것으로 예를 들어, 세포에서 단백질 응집을 조절하는데 충분한 양을 의미한다.

[0061] 상기 용어 "치료학적으로 유효량"은 질환의 증상을 개선하는데 효과적인 양이다. 치료학적으로 유효량은 예방이 치료법으로 고려될 수 있어서, "예방적으로 유효량"일 수 있다.

[0062] 본 발명의 명세서 및 대응되는 청구항에서, 단수형의 "a", "an" 및 "the는 문맥에서 명확히 다른 것을 지시하지 않는 한, 복수의 대상을 포함하는 것에 주목해야 한다.

[0063] **조성물**

[0064] *하이브리드 뉴클레아제 분자*

[0065] 몇몇 구현예에서, 본 발명의 조성물은 하이브리드 뉴클레아제 분자 (hybrid nuclease molecule)를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 Fc 도메인과 작동적으로 결합된(operatively coupled) 뉴클레아제 도메인을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 Fc 도메인과 연결된 뉴클레아제 도메인을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 뉴클레아제 단백질이다. 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 뉴클레아제 폴리뉴클레오티드이다.

[0066] 몇몇 구현예에서, 상기 뉴클레아제 도메인은 링커(linker) 도메인을 통해서 Fc 도메인으로 연결된다. 몇몇 구현예에서, 상기 링커 도메인은 링커 펩티드이다. 몇몇 구현예에서, 상기 링커 도메인은 링커 뉴클레오티드이다. 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 예를 들어, 리더 펩티드와 같은 리더 분자를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 리더 분자는 뉴클레아제 도메인의 N-말단에 위치하는 리더 펩티드이다. 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 종결 코돈 (stop codon)을 포함할 것이다. 몇몇 구현예에서, 상기 종결 코돈은 Fc 도메인의 C-말단에 있을 것이다.

[0067] 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 제2 뉴클레아제 도메인을 더 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 제2뉴클레아제 도메인은 제2링커 도메인을 통해서 Fc 도메인으로 연결된다. 몇몇 구현예에서, 상기 제2링커 도메인은 Fc 도메인의 C-말단에 있을 것이다. 도 12는 하이브리드 뉴클레아제 분자의 하나 이상의 실시예를 보인다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 표 2에서 보인 시퀀스를 포함한다.

[0068] 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 세포외 면역 복합체에 특이적으로 결합하는 Fc 도메인에 부착된, Rnase 분자 또는 DNase 분자 또는 다중효소 분자 (예컨대, Rnase와 DNase 둘 다이거나, 또는 기질에 다른 특이성을 가지는 2개의 RNA 또는 DNA 뉴클레아제)이다. 몇몇 구현예에서, 상기 Fc 도메인은 Fcɣ수용체에 효과적으로 결합하지 않는다. 일 관점에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 C1q에 효과적으로 결합하지 않는다. 다른 관점에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 IgG1 유래의 프레임 Fc 도메인(frame Fc domain)을 포함한다. 다른 관점에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 힌지 (hinge), CH2 및/또는 CH3에서 돌연변이를 더 포함한다. 다른 관점에서, 상기 돌연변이는 P238S, P331S 또는 N297S이고, 하나 이상의, 3개의 힌지 시스테인에서 돌연변이를 포함할 수 있다. 몇몇의 그러한 관점에서, 3개의 힌지 시스테인 중 하나 이상에서의 돌연변이는 SCC 또는 SSS일 수 있다. 상기 분자는 SCC 힌지를 포함하지만, 그렇지 않으면, 인간 IgG1 Fc CH2 및 CH3 도메인에 대한 야생형이고, 다른 관점에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자를 그들이 결합한 세포내 구획(endocytic compartment)으로 흡수시키는데 이용하기 위하여, Fc 수용체에 효과적으로 결합한다. 다른 관점에서, 상기 분자는 단일 및/또는 이중 나선 RNA 기질에 대하여 활성을 가진다.

[0069] 몇몇 관점에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자의 활성은 인비트로(*in vitro*) 및/또는 (*in vivo*)에서 탐지 가능하다. 몇몇 관점에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 세포, 악성 세포 또는 암세포에 결합해서 그들의 생물학적 활성을 방해한다.

[0070] 다른 관점에서, 다기능 RNase 분자는 RNA로 표적화된 scFv 또는, 제1 도메인과 동일하거나 다른 특이성을 가지

는 제2 뉴클레아제 도메인을 가지는 다른 효소 또는 항체에 부착되어 주어진다.

[0071] 다른 관점에서, 다기능 DNase 분자는 DNA로 표적화된 scFv 또는, 제1 도메인과 동일하거나 다른 특이성을 가지는 제2 뉴클레아제 도메인을 가지는 다른 효소 또는 항체에 부착되어 주어진다.

[0072] 다른 관점에서, 이를 필요로 하는 포유류에게 필요에 따라 치료학적으로 유효량의 Fc 영역에 부착된 하이브리드 뉴클레아제 분자를 투여함에 따라 포유류에서의 질환 또는 질병을 예방 또는 치료하기 위하여 하이브리드 뉴클레아제 분자가 조정되고, 상기 질병이 예방 또는 치료된다. 다른 관점에서, 상기 질환 또는 질병은 자가면역 질환이거나 또는 암이다. 몇몇의 그러한 관점에서, 자가 면역 질환은 인슐린 의존성 당뇨병, 다발성 경화, 실험적 자가면역성 뇌척수염 (experimental autoimmune encephalomyelitis), 류마티스 관절염, 실험적 자가면역 관절염, 중증 근무력증, 갑상선염, 유베오레티니티스 (uveoretinitis)의 실험적 형태, 하쉬모토 갑상선염,. 1차 점액수종, 갑상선 중독증, 악성빈혈, 자가면역 위축성 위염, 애디슨병, 조기폐경, 남성불임, 연소자형 당뇨, 굿파스튜어 증후군, 심상성천포창, 수포성류천포창, 교감성 안염, 파코제닉 포도막염 (phacogenic uveitis), 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 백혈구 감소증, 1차 담즙성 간경변증, 활성의 만성간염 Hbs-ve, 특발성 경변, 궤양성 대장염, 쇼그렌 증후군, 강피증, 베게너육아종증, 다발성 근염, 다발성 피부염,원반 LE, 전신 홍반성 루푸스 (SLE) 또는 연결 조직 질환이다.

[0073] 몇몇 구현예에서, RNase 하이브리드 뉴클레아제 분자에서의 RNase 효소 활성의 표적은 1차적으로는 세포외의 안티-RNP 자가항체를 가지는 면역 복합체에 포함된 RNA 및 아포토시스 (apoptosis)를 겪는 세포 표면상에서 발현되는 RNA로 구성된다. 몇몇 구현예에서, 상기 RNase 하이브리드 뉴클레아제 분자는 세포내 소포체 (endocytic vesicle)의 산성 환경에서 활성이다. 몇몇 구현예에서, RNase 하이브리드 뉴클레아제 분자는, 예컨대, 분자를 FcR에 결합시키고 면역 복합체에 의해서 사용되는 진입 경로를 통해서 세포내 구획으로 들어가도록 하기 위해서,야생형 (wt) Fc 도메인을 포함한다. 몇몇 구현예에서, wt Fc 도메인을 포함하는 RNase 하이브리드 뉴클레아제 분자는 세포외적으로 및 세포내의 환경 (TLR7이 발현될 수 있는) 모두에서 활성으로 된다. 몇몇 구현예에서, 이것은, wt Fc 도메인을 포함하는 RNase 하이브리드 뉴클레아제 분자가 이전에 에워싸인 면역 복합체를 통해서 또는 바이러스 트랜스펙션 후에 TLR7을 활성화시키는 RNA들에 의해서, TLR7 신호를 종결시키도록 한다. 몇몇 구현예에서, RNase 하이브리드 뉴클레아제 분자의 wt RNase는 RNase 세포질 저해제에 의한 저해에 대하여 저항성을 가지지 않는다. 몇몇 구현예에서, RNase 하이브리드 뉴클레아제 분자의 wt RNase는 세포의 세포질에서 활성이 아니다.

[0074] 몇몇 구현예에서, wt Fc 도메인을 포함하는 하이브리드 뉴클레아제 분자는 자가면역 질환, 예컨대 SLE의 치료를 위하여 사용된다.

[0075] 몇몇 구현예에서, Fc 수용체 (FcR)에 결합하는 Fc 도메인은, 예를 들어, 글리코실화의 변경 및/또는 아미노산 시퀀스의 변화를 통해서 증가된다. 몇몇의 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 FcR 결합을 증가시키는 하나 이상의 Fc 변경 (alteration)을 가진다.

[0076] Fc 도메인에 부착된 하이브리드 뉴클레아제 분자를 만드는 대안적인 방법들이 생각된다. 몇몇 구현예에서, 상기 도메인의 배향은 Ig-RNase 분자 또는 Ig-DNase 분자 또는 RNase-Ig 분자 또는 FcR 결합을 유지하고, 활성의 뉴클레아제 도메인을 가지는 RNase-Ig 분자를 만들기 위해 변경될 수 있다.

[0077] 몇몇 구현예에서, DNase 하이브리드 뉴클레아제 분자는 예컨대, 분자가 FcR에 결합하고 난 후 엔도시토시스 (endocytosis)를 겪을 수 있도록 하는 Fc 도메인을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 DNase 하이브리드 뉴클레아제 분자는 예를 들어 용해성 형태 또는 비용해성 복합체로 용착된 것 중 어느 하나의 형태인 DNA를 포함하는 세포외 면역 복합체에 대하여 활성일 수 있다.

[0078] 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 DNase 및 RNase 모두를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 이러한 하이브리드 뉴클레아제 분자는, 그들이 예컨대, RNA, DNA 또는 RNA와 DNA 모두의 조합을 포함하는 면역 복합체를 효소분해시킬 수 있기 때문에 SLE의 치료법을 개선시킬 수 있고; 그들이 wt Fc 도메인을 더 포함할 때, 세포외적으로 그리고 TLR7 및 TLR9가 위치할 수 있는 세포내 분획 모두에서 활성이다.

[0079] 몇몇 구현예에서, 링커 도메인은 5개의 아미노산이 진행(progression)함에 따라 링커의 길이를 변경한 (gly4ser) 3, 4 또는 5의 변이체를 포함한다. 다른 구현예에서, 링커 도메인의 길이는 대략 18개 아미노산을 포함하고, N-링크 글리코실화 부위를 포함하여, 인비보(*in vivo*)에서 프로테아제(protease) 절단에 대하여 민감해질 수 있다. 몇몇 구현예에서, N-링크 글리코실화 부위는 링커 도메인에서의 절단으로부터 하이브리드 뉴클레아제 분자를 보호할 수 있다. 몇몇 구현예에서, N-링크 글리코실화 부위는, 상기 링커 도메인에 의해서 분리된,

독립적 기능의 도메인의 폴딩 (folding)을 분리하는데 도움이 될 수 있다.

[0080] 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 돌연변이 및/또는 야생형의 인간 IgG1 Fc 도메인 모두를 포함할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 COS 일시(transient) 트랜스펙션 및 CHO 안정 트랜스펙션 (stable transfections) 모두로부터 발현될 수 있다. 몇몇 구현예에서, CD80/86 결합 및 RNase 활성 모두는 하이브리드 뉴클레아제 분자에서 보존된다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 DNase1L3-Ig-링커-RNase 구성을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 DNase1-Ig-칭커-RNase 또는 RNase-Ig-링커-DNase 구성을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 효소 도메인과 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자간의 융합 지점 (fusion junctions)이 최적화된다.

[0081] 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 DNase-Ig 하이브리드 뉴클레아제 분자 및/또는 DNase-RNase 하이브리드 뉴클레아제 분자를 포함한다.

[0082] 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 TREX1을 포함한다. 몇몇 구현예에서, TREX1 하이브리드 뉴클레아제 분자는 크로마틴 (chromatin)을 효소분해시킬 수 있다. 몇몇 구현예에서, TREX1 하이브리드 뉴클레아제 분자는 세포에 의해서 발현된다. 몇몇 구현예에서, 상기 발현된 하이브리드 뉴클레아제 분자는 쥐의 TREX-1 및 쥐의 (wt 또는 돌연변이) Fc 도메인을 포함한다. 몇몇 구현예에서, TREX1 과 IgG 힌지 사이의 20-25개의 아미노산 (aa) 링커 도메인은 DNase 활성을 얻기 위해 필요할 수 있다. 몇몇 구현예에서, 15개의 aa를 가지는 링커 도메인을 포함하는 하이브리드 뉴클레아제 분자는 활성이 아니다. 몇몇 구현예에서, 20-25개의 아미노산을 가지는 링커 도메인 (제한 부위에 함입하기 위하여 둘 이상의 아미노산을 더함)의 이용은 크로마틴 효소분해(chromatin digestion)에 의해 측정된, 기능의 활성이라는 결과를 가져온다. 몇몇 구현예에서, 대략 72개의 aa를 가지는 소수성 영역은 링커 도메인을 통해서 Fc 도메인으로 융합되기 전에 TREX-1의 COOH 말단으로부터 제거될 수 있다. 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자에 있어서, 20개 아미노산의 링커 도메인의 버전은 대조군 및/또는 다른 하이브리드 뉴클레아제 분자와 비교하여 높은 발현 수준을 보인다. 몇몇 구현예에서, 키네틱 효소 어세이 (kinetic enzyme assays)는 정량적 방법으로 하이브리드 뉴클레아제 분자와 대조군의 효소 활성을 비교하는데 이용된다.

[0083] 나아가, 몇몇 구현예에서, TREX1 효소의 절단에 대하여 선택되는 상기 융합 접합의 최적화는, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자의 발현을 향상시키는데 이용될 수 있다.

[0084] 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 20 및/또는 25 aa 링커 도메인을 가지는 인간 TREX1-링커-Ig Fc 도메인 하이브리드 뉴클레아제 분자를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 링커 도메인은 하이브리드 뉴클레아제 분자 구성으로 함입하기 위해 부착된 하나 이상의 제한 부위를 가지는 (gly4ser)4 또는 (gly4ser)5 카셋(cassette)의 변이체이다. 몇몇 구현예에서, TREX1 효소 활성에 유용한 머리꼬리(head-to-tail 이합체화 때문에, 유연하고 더 긴 링커 도메인이 적절한 폴딩을 가능하게 하기 위해 사용될 수 있다.

[0085] 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 TREX1-탠덤(tandem) 하이브리드 뉴클레아제 분자이다. 몇몇 구현예에서, TREX1의 머리꼬리 폴딩이 가능하기 위한 대안적인 방법은 텐덤에서 2개의 TREX1 도메인을 함입하는 TREX1-TREX1-Ig 하이브리드 뉴클레아제 분자를 생성시키고, 그 후에 링커 도메인과 Ig Fc 도메인을 생성시키는 것이다. 몇몇 구현예에서, 머리꼬리(head-to-tail) 방법에서의 TREX1 카셋의 위치를 잡는 것은 면역효소의 어느 한 쪽 암(arm)에서 머리꼬리 폴딩(head-to tail folding)에 대해 맞춰질 수 있고, 상기 분자의 각각의 암으로 단일 TREX1 기능성 도메인이 도입될 수 있다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자의 각각의 면역효소는 단일 IgG Fc 도메인에 부착된 2개의 기능성 TREX1을 가진다.

[0086] 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 TREX1-링커1-Ig-linker2-RNase를 포함한다.

[0087] 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 RNase-Ig-링커-TREX1을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 효소의 배열이 뒤집히는 하이브리드 뉴클레아제 분자로의 함입을 위해, 각각의 효소에서 아미노기와 카복실기가 모두 융합된 카셋이 얻어진다. 일 구현예에서, 상기 RNase 효소는 하이브리드 뉴클레아제 분자에서의 그것의 위치에도 불구하고 비교가능한 기능적인 활성을 보인다. 몇몇 구현예에서, 특별한 배열이 하이브리드 뉴클레아제 분자 구성요소의 증진된 발현 및/또는 기능을 보여주는지 아닌지를 테스트하기 위해, 대체적인 하이브리드 뉴클레아제 분자가 디자인될 수 있다.

[0088] 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 1L3-Ig을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 상기 1L3 DNase는 쥐의 시퀀스로 구성되고 발현된다. 몇몇의 구현예에서, 상기 효소는 활성이다. 몇몇 구현예에서, 쥐의 1L3 DNase-Ig-RNase 하이브리드 뉴클레아제가 구성되고 발현된다. 몇몇 구현예에서, 상기 분자는 인간 1L3-Ig, 인간

1L3-Ig-RNase 및/또는 인간 RNase-Ig-1L3를 포함한다.

[0089] 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 DNase1-Ig를 포함한다. 몇몇 구현예에서, 액틴 (actin)에 감소된 민감성을 보이는, 자연 발생 변이체의 대립 유전자는 DNase1-Ig 하이브리드 뉴클레아제 분자에 포함된다. 몇몇 구현예에서, 이러한 돌연변이는 인간 DNase1의 더 안정한 유도체를 생성하기 위하여 하이브리드 뉴클레아제 분자로 도입된다. 몇몇 구현예에서, 20 또는 25 aa 링커 도메인을 포함하는 DNase1-링커-Ig가 만들어진다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 상기 DNase1 도메인이 상기 Ig Fc 도메인의 COOH 면에 위치하는 RNase-Ig-링커-DNase1을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 DNase1을 함입하여 만들어지고, DNase1-linker-Ig-링커2-RNase 및/또는 RNase-Ig-링커-DNase1을 포함한다.

[0090] 본 발명의 다른 관점은 하나 이상의 하이브리드 뉴클레아제 분자로 질병, 질환 및 상태를 치료 또는 예방하는 유전자 치료법의 사용에 관한 것이다. 상기 유전자 치료법은 본 발명의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드의 발현을 위하여, 하이브리드 뉴클레아제 분자 핵산 (DNA, RNA 및, 안티센스 DNA 또는 RNA) 시퀀스를 동물로 도입시키는 것에 관한 것이다. 본 방법은, 프로모터에 작동적으로 결합된(operatively coupled) 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자 폴리펩티드를 암호화하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드 및 타겟 조직에 의한 폴리펩티드의 발현에 필요한 어떤 다른 유전적 요소의 도입을 포함한다.

[0091] 유전자 치료의 적용에 있어서, 치료학적으로 유효한 유전적 산물의 인비보 합성을 이루기 위하여, 하이브리드 뉴클레아제 분자 유전자가 세포로 도입된다. "유전자 치료"는 단일 치료에 의해 지속적인 효과가 얻어지는 종래의 유전자 치료와 유전자 치료 제제의 투여를 모두 포함하는데, 치료학적으로 효과적인 DNA 또는 RNA의 일회 또는 반복적인 투여를 수반한다. 상기 올리고뉴클레오티드는 그들의 흡수를 높이기 위해 변형될 수 있는데, 예를 들어, 음성전하의 포스포디에스터(phosphodiester) 기를 비전하기로 치환함에 따라 변형된다.

[0092] *Fc 도메인*

[0093] 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 Fc 도메인을 포함한다. 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자를 생산하는데 유용한 Fc 도메인은 다수의 다른 근원으로부터 얻어질 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자의 Fc 도메인은 인간 면역글로불린으로부터 유래한다. 그러나, 상기 Fc 도메인은, 예컨대, 설치류 (예를 들어, 마우스, 래트, 토끼, 기니 피그) 또는 비-인간 영장류 (예컨대, 침팬지, 마카크) 종과 같은, 다른 포유류 종의 면역글로불린으로부터 유래할 수 있다. 더욱이, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자 Fc 도메인 또는 그의 부분은 IgM, IgG, IgD, IgA, 및 IgE을 포함하는 어떤 면역글로불린 클래스 및, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4을 포함하는 어떤 면역글로불린 아이소타이프 (isotype)로부터 유래할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 인간 아이소타이프 IgG1가 사용된다.

[0094] Fc 도메인 유전자 시퀀스의 변이체 (예, 인간 불변부(constant region) 유전자 시퀀스)는 공적으로 접근가능한 디포짓 (deposit)의 형태로 이용가능하다. Fc 도메인을 포함하는 불변부는 특이적인 효과기의 기능을 가지거나 (또는 특이적인 효과기의 기능이 없거나) 또는 면역원성(immunogenicity)을 감소시키는 특이적인 변형으로부터 선택될 수 있다. 항체 및 항체-암호화 유전자의 다양한 시퀀스가 알려졌고, 적절한 Fc 도메인 시퀀스 (힌지, CH2 및/또는 CH3 시퀀스, 또는 그의 부분)는 당업계에서 인정된 기술을 이용하여 이러한 시퀀스로부터 유래될 수 있다. 다음의 방법 중 어떤 방법을 사용하여 얻어지는 유전적 재료는, 그 후에 본 발명의 폴리펩티드를 얻기 위해서 변경되거나 합성될 수 있다. 나아가 본 발명의 범위가 불변부 DNA 시퀀스의 대립 유전자, 변이체 및 돌연변이를 포함한다는 것이 인식될 것이다.

[0095] Fc 도메인은 예컨대, 관심있는 도메인을 증폭시키기 위해 선별되는 폴리머라제 사슬 반응(polymerase chain reaction) 및 프라이머를 이용하여, 복제될 수 있다. 항체로부터 Fc 도메인 시퀀스를 복제하기 위하여, mRNA는 하이브리도마, 비장 또는 림프 세포로부터 분리되어 DNA로 역전사된 후, PCR로 증폭시켜 항체 유전자를 분리할 수 있다. PCR 증폭법은 U.S. Pat. Nos. 4,683,195; 4,683,202; 4,800,159; 4,965,188; 및 예컨대, "PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications" Innis et al. eds., Academic Press, San Diego, Calif. (1990); Ho et al. 1989. Gene 77:51; Horton et al. 1993. Methods Enzymol. 217:270)에서 자세히 기술된다. PCR은 알려진 중쇄 및 경쇄 DNA, 및 아미노산 시퀀스에 기초한 공통 불변부 또는 더 특이적인 프라이머에 의해 시작될 수 있다. 위에서 언급한 것처럼, PCR은 또한 항체의 경쇄 및 중쇄를 암호화하는 DNA 클론(clone)을 분리하기 위해 이용될 수 있다. 이러한 경우, 상기 자료들은 공통 프라이머 또는 마우스 불변부 프로브처럼 더 큰 상동성의 프로브에 의해서 확인될 수 있다. 항체 유전자의 증폭에 적절한 수많은 프라이머 세트가 당업계에 알려져 있다 (예를 들어, 정제된 항체의 N-말단 시퀀스에 기포한 5' 프라이머(Benhar and Pastan. 1994. Protein Engineering 7:1509); cDNA 종결점의 빠른 증폭 (Ruberti, F. et al. 1994. J. Immunol. Methods

173:33); 항체 리더 시퀀스 (Larrick et al. 1989 Biochem. Biophys. Res. Commun. 160:1250)). 상기 항체 시퀀스의 클로닝 (cloning)은 나아가 Newman et al., U.S. Pat. No. 5,658,570,(1995.6.25 출원)에서 개시되었고, 여기에서 참조로서 포함된다.

[0096] 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하나 이상의 Fc 도메인 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 그 이상의 Fc 도메인)을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 Fc 도메인은 다른 유형일 수 있다. 일 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자에 존재하는 하나 이상의 Fc 도메인은 힌지 도메인 또는 그의 부분을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는, 하나 이상의 CH2 도메인 또는 그의 부분을 포함하는 하나 이상의 Fc 도메인을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는, 하나 이상의 CH3 도메인 또는 그의 부분을 포함하는 하나 이상의 Fc 도메인을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는, 하나 이상의 CH4 도메인 또는 그의 부분을 포함하는 하나 이상의 Fc 도메인을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하나 이상의 힌지 도메인 또는 그의 부분, 및 하나 이상의 CH2 도메인 또는 그의 부분을 포함하는, 하나 이상의 Fc 도메인 (예를 들어, 힌지-CH2 배향에서)을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 상기 뉴클레아제 분자는, 하나 이상의 CH2 도메인 또는 그의 부분, 및 하나 이상의 CH3 도메인 또는 그의 부분을 포함하는 하나 이상의 Fc 도메인(예를 들어, CH2-CH3 배향에서)을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는, 하나 이상의 힌지 도메인 또는 그의 부분, 하나 이상의 CH2 도메인 또는 그의 부분, 및 하나 이상의 CH3 도메인 또는 그의 부분을 포함하는 , 하나 이상의 Fc 도메인을 포함한다 (예컨대, 힌지-CH2-CH3, 힌지-CH3-CH2, 또는 CH2-CH3-힌지의 배향에 있어서).

[0097] 어떤 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하나 이상의 면역글로불린 중쇄로부터 유래한 하나 이상의 완전한 Fc 영역을 포함한다 (예컨대, 비록 이러한 필요가 동일한 항체로부터 얻어지지 않을지라도, 힌지, CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 Fc 도메인). 다른 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하나 이상의 면역글로불린 중쇄로부터 유래한, 둘 이상의 완전한 Fc 영역을 포함한다 . 바람직한 구현예에서, 완전한 Fc 도메인은 인간 면역글로불린 중쇄 (예를 들어, 인간 IgG1)로부터 유래한다.

[0098] 다른 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 완전한 CH3 도메인을 포함하는 하나 이상의 Fc 도메인을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 완전한 CH2 도메인을 포함하는 하나 이상의 Fc 도메인을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하나 이상의 CH3 도메인, 하나 이상의 힌지 도메인 및 CH2 도메인을 포함하는 하나 이상의 Fc 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 힌지 및 CH3 도메인을 포함하는 하나 이상의 Fc 도메인을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 힌지, CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 하나 이상의 Fc 도메인을 포함한다. 바람직한 구현예에서, Fc 도메인은 인간 IgG 면역글로불린 중쇄 (예컨대, 인간의 IgG1)로부터 유래된다.

[0099] 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자의 Fc 도메인을 구성하는, 불변부 도메인 또는 그의 부분은 다른 면역글로불린 분자로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 폴리펩티드는 IgG1 분자로부터 유래한 CH2 도메인 또는 그의 부분, 및 IgG3 분자로부터 유래한 CH3 도메인 또는 그의 부분을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 부분적으로 IgG1 분자로부터 유래하고, 부분적으로 IgG3 분자로부터 유래한 힌지 도메인을 포함하는 Fc 도메인을 포함할 수 있다. 여기에서 말하는 바와 같이, 당업자는 Fc 도메인이 아미노산 시퀀스에 있어서 자연 발생 항체 분자의 아미노산 시퀀스를 다양하게 변경할 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[0100] 다른 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는, Fc 수용체 (FcR)가, Fc 영역에 대한 Fc 수용체 (FcR)의 결합 특성을 수여하는데 충분하지 않은 그러한 하나 이상의 절단된 Fc 도메인을 포함한다. 그러므로, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자의 Fc 도메인은 FcRn 결합 부분을 포함하거나 FcRn 결합 부분으로 구성될 수 있다. FcRn 결합 부분은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4을 포함하는, 어떤 아이소타이프 (isotype)의 중쇄로부터 얻어질 수 있다. 일 구현예에서, 인간 아이소타이프 (isotype) IgG1의 항체 유래의 FcRn 결합 부분이 사용된다. 다른 구현예에서, 인간 아이소타이프 (isotype) IgG4의 항체 유래의 FcRn 결합 부분이 사용된다.

[0101] 일 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 완전한 Fc 영역의 불변부 도메인 중에서 하나 이상의 불변부 도메인이 흠결되는데, 즉, 그들이 부분적으로 또는 전체적으로 결실된다. 어떤 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 CH2 도메인 전체(DCH2 구성)가 흠결될 것이다. 당업자는 그러한 구성이 항체의 분해속도 상에서의 CH2 도메인의 조절성 때문에 선호될 수 있음을 당연히 알 것이다. 어떤 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 IgG1 인간 불변부 도메인 (예컨대, WO 02/060955A2 및 WO02/096948A2를

보라)을 암호화하는 벡터 (예컨대, DEC Pharmaceuticals, San Diego 유래의)로부터 얻어지는 CH2 도메인-결실된 Fc 영역을 포함한다. 이러한 대표적인 벡터는 CH2 도메인을 결실시키기 위해 조작되고 도메인-결실된 IgG1 불변부를 발현하는 합성 벡터를 제공한다. 이러한 대표적인 구성들이 개개의 Fc 도메인의 힌지 영역으로의 CH3 도메인의 직접적인 결합을 접합시키기 위해서 바람직하게 조작된다.

[0102] 다른 구성에서, Fc 도메인에서 하나 이상의 구성요소 사이에 펩티드 스페이서(spacer)을 제공하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 힌지 영역 및 CH2 도메인의 사이에서, 및/또는 CH2 도메인과 CH3 도메인의 사이에 공간을 둘 수 있다. 예를 들어, 호환가능한 구성은 CH2 도메인이 결실되었고 남아있는 CH3 도메인 (합성 또는 비합성)이 1-20, 1-10,또는 1-5 아미노산 펩티드 스페이서로 연결되도록 발현될 수 있다. 그러한 펩티드 스페이서는, 예를 들어, 상기 불변부 도메인의 조절 요소가 자유롭게 접근가능하도록 남아있거나 또는 상기 힌지 영역이 유연성을 유지하도록 보증하기 위하여, 추가될 수 있다. 바람직하게, 본 발명과 호환가능한 어떤 링커 펩티드는 상대적으로 비-면역원성일 것이고, Fc의 적절한 폴딩을 막지 않을 것이다.

[0103] Fc 아미노산에 대한 변화

[0104] 어떤 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자에서 사용되는 Fc 도메인은 예컨대, 아미노산 돌연변이(예를 들어, 추가, 결실 또는 치환)로 변경된다. 여기에서 이용하는 것과 같이, 상기 용어 "Fc 도메인 변이체"는 Fc 도메인이 얻어지는 야생형의 Fc와 비교하여 하나 이상의 아미노산이 치환된 Fc 도메인을 의미한다. 예를 들어, Fc 도메인은 인간 IgG1 항체로부터 얻어지는데, 변이체를 야생형 아미노산의 인간 IgG1 Fc 영역의 대응되는 위치와 비교하면 하나 이상의 아미노산 돌연변이 (예컨대, 치환)을 포함한다.

[0105] Fc 변이체의 아미노산 치환은 항체의 Fc 영역에서 잔기가 주어지는 부분의 번호에 대응하는 Fc 도메인 내의 포지션에 위치할 수 있다.

[0106] 일 구현예에서, 상기 Fc 변이체는 힌지 도메인 또는 그의 부분에 자리하는 아미노산의 포지션에서의 치환을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 Fc 변이체는 CH2 도메인 또는 그의 부분이 위치하는 아미노산 포지션에서 치환을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 Fc 변이체는 CH3 도메인 또는 그의 부분이 위치하는 아미노산 포지션에서 치환을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 Fc 변이체는 CH4 도메인 또는 그의 부분이 위치하는 아미노산 포지션에서 치환을 포함한다.

[0107] 어떤 구현예에서, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하는 Fc 변이체를 포함한다. 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 바람직하게, 상기 아미노산 치환은 하나 이상의 아미노산 포지션의 구간에서 서로서로 공간적으로 위치되는데, 예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 이상의 아미노산 포지션의 구간에서 위치된다. 더 바람직하게, 조작된 아미노산은 5, 10, 15, 20, 또는 25 이상의 아미노산 포지션 구간에서 서로서로 떨어져서 공간적으로 위치된다.

[0108] 어떤 구현예에서, 상기 Fc 변이체는 앞에서 언급한 야생형 Fc 도메인을 포함하는 Fc 도메인에 의해 (예컨대, Fc 수용체(예. FcɣRI, FcɣRII, 또는 FcɣRIII) 또는 보체 단백질 (예. C1q)로 결합, 또는 항체 의존적 세포독성 (antibody-dependent cytotoxicity (ADCC)), 파고시토시스 (phagocytosis) 또는 보체 의존적 세포독성 (complement-dependent cytotoxicity (CDCC))을 촉발시키는 Fc 도메인의 능력을 향상) 주어지는 하나 이상의 효과기의 기능에 있어서 증진을 가져온다. 다른 구현예에서, 상기 Fc 변이체는 조작된 시스테인 잔기를 제공한다.

[0109] 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 효과기의 기능 및/또는 FcR 결합에서의 증진을 전하는 것으로 알려진, 당업계에서 인증된 Fc 변이체를 이용할 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는, 예를 들어, 국제 PCT 공개WO88/07089A1, WO96/14339A1, WO98/05787A1, WO98/23289A1, WO99/51642A1, WO99/58572A1, WO00/09560A2, WO00/32767A1, WO00/42072A2, WO02/44215A2, WO02/060919A2, WO03/074569A2, WO04/016750A2, WO04/029207A2, WO04/035752A2, WO04/063351 A2, WO04/074455A2, WO04/099249A2, WO05/040217A2, WO04/044859, WO05/070963A1, WO05/077981A2, WO05/092925A2, WO05/123780A2, WO06/019447A1, WO06/047350A2, 및 WO06/085967A2; 미국 특허 공개 US2007/0231329, US2007/0231329, US2007/0237765, US2007/0237766, US2007/0237767, US2007/0243188, US20070248603, US20070286859, US20080057056; 또는 미국 특허 5,648,260; 5,739,277; 5,834,250; 5,869,046; 6,096,871; 6,121,022; 6,194,551; 6,242,195; 6,277,375; 6,528,624; 6,538,124; 6,737,056; 6,821,505; 6,998,253; 7,083,784; 및 7,317,09에서 개시된 하나 이상의 아미노산 포지션에서의 변화 (예컨대, 치환)를 포함하고, 각각의 문헌은 참조로서 삽입된다. 일 구현예에서, 특이적인 변화

(예컨대, 당업계에서 개시된 하나 이상의 아미노산의 특이적인 치환)는 개시된 아미노산의 하나 이상의 포지션에서 만들어질 수 있다. 다른 구현예에서, 개시된 아미노산 포지션에서의 하나 이상의 다른 변화 (예컨대, 당업계에서 개시된 하나 이상의 아미노산 포지션의 다른 치환)가 만들어질 수 있다.

[0110] 어떤 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 Fc 도메인에서의 아미노산 치환을 포함하는데, 항체의 항원-독립적 효과기의 기능을 변경,구체적으로는 항체의 순환 반감기를 변경하는, Fc 도메인으로 치환시키는 것을 포함한다. 그러한 하이브리드 뉴클레아제 분자는 이러한 치환이 없는 하이브리드 뉴클레아제 분자와 비교하였을 때, FcRn에 대하여 증가 또는 감소된 결합력 중 어느 하나를 보이고, 이에 따라, 각각, 혈청에서 증가되거나 감소된 반감기를 가진다. FcRn에 대하여 향상된 친화도를 가지는 Fc 변이체는 더 길어진 혈청 반감기를 가지는 것이 예상되고, 그러한 분자는 투여된 폴리펩티드가 목적하는, 예컨대, 만성질환 또는 질병의 치료에 있어서, 긴 반감기를 가지고 포유류의 치료법에 유용하게 적용된다. 반면에, 감소된 FcRn 결합 친화도를 가지는 Fc 변이체는 더 짧아진 반감기를 가질 것으로 예상되고, 그러한 분자는 또한 짧아진 순환 시간이 이로울 수 있는 상황, 예컨대, 인비보에서의 진단 이미징 또는 순환에 있어서, 상기 분자가 연장된 기간으로 존재할 때 출발 폴리펩티드가 독성 부작용을 가지는 상황에 있어서, 포유류로의 투여가 유용하다. 감소된 FcRn 결합 친화도를 가지는 변이체는 또한 태반을 더 적게 가로지를 것이고, 따라서 임신한 여성에 대한 질환 또는 질병의 치료에 있어서도 유용하다. 추가적으로, 감소된 FcRn 결합 친화도에 있어서 다른 적용은 뇌, 신장 및 또는 간이 목적되어지는 국소화에 대한 그러한 적용을 목적하여 포함할 수 있다. 하나의 대표적인 구현예에 있어서, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 맥관 구조(vasculature)로부터 신장 사구체의 상피를 가로지르는 운반에서 감소를 보인다. 다른 구현예에서, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 뇌로부터 혈액-뇌장벽 (BBB)을 가로질러서 혈관칸(vascular space)으로 가는 운반에서 감소를 보인다. 일 구현예에서, 변경된 FcRn 결합을 가지는 하이브리드 뉴클레아제 분자는 Fc 도메인의 "FcRn 결합 루프" 내에서 하나 이상의 아미노산 치환을 가지는, 하나 이상의 Fc 도메인 (예를 들어, 하나 또는 2개의 Fc 도메인)을 포함한다. FcRn 결합 활성을 변경한 대표적인 아미노산 치환은, 여기에서 참조로 함입된, 국제공개 공보 WO05/047327에서 개시된다.

[0111] 다른 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는, 예컨대 야생형 Fc 영역과 비교하여, 폴리펩티드의 항원-의존적 효과기의 기능을 변경시키는 아미노산 치환, 구체적으로, ADCC 또는 보체 활성화를 포함하는 Fc 변이체를 포함한다. 대표적인 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 Fc 감마 수용체 (예를 들어, CD16)에 변경된 결합을 보인다. 그러한 하이브리드 뉴클레아제 분자는 야생형 폴리펩티드와 비교하였을 때, FcR 감마로의 결합에서 증가 또는 감소를 보이며, 그러므로, 개별적으로 증진 또는 감소된 효과기의 기능을 중재한다. FcγR에 대하여 향상된 친화도를 가지는 Fc 변이체는 효과기의 기능을 강화시킬 것으로 기대되고, 그러한 분자는 타겟 분자의 분해를 목적하는, 포유류의 치료 방법으로 유용하게 적용된다. 반면에, 감소된 FcγR 결합 친화도를 가지는 Fc 변이체는 효과기의 기능을 감소시키는 것으로 예측되고, 그러한 분자는 또한, 예를 들어, 타겟 세포의 분해를 목적하지 않는, 예컨대 정상적인 세포가 타겟 분자로 발현될 수 있거나 또는, 폴리펩티드의 만성적인 투여가 원하지 않는 면역 시스템의 활성을 가져올 수 있는, 치료 또는 상태에 유용하다. 일 구현예에서, Fc를 포함하는 폴리펩티드는 야생형 Fc 영역을 포함하는 폴리펩티드와 비교하여, 옵소닌작용(opsonization), 파고시토시스 (phagocytosis), 보체 의존적 세포독성, 항체 의존적 세포독성 (antibody-dependent cytotoxicity (ADCC)) 또는 효과기 세포 변조로부터 선택되는 하나 이상의, 변경된 항원-의존적 효과기 기능을 보인다.

[0112] 일 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 활성화 FcγR (예를 들어, FcγI, FcγIIa, 또는 FcγRIIIa)에 대하여 변경된 결합을 보인다. 다른 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 저해성의 FcγR (예를 들어, FcγRIIb)에 대하여 변경된 결합 친화도를 보인다. FcR 또는 보체 결합 활성을 변경한 대표적인 아미노산 치환은 여기에서 참조로 포함한 국제공개공보 WO05/063815에서 개시된다.

[0113] 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하이브리드 뉴클레아제의 글리코실화를 변경하는 아미노산 치환을 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자의 Fc 도메인은 감소된 글리코실화 (예를 들어, N- 또는 O-링크 글리코실화)로 이끄는 돌연변이를 가지는 Fc 도메인을 포함할 수 있거나 또는 야생형 Fc 도메인의 변경된 단백질 글리코폼 (glycoform) (예를 들어, 낮은 푸코즈(fucose)의 또는 푸코즈가 없는 글리칸과 같은)을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 글리코실화 모티프 (motif) 내에서 또는 근처에서 아미노산 치환을 가지고, 예를 들어, 아미노산 치환 NXT 또는 NXS을 포함하는 N-링크 글리코실화 모티프가 있다. 글리코실화를 감소시키거나 변경시키는 대표적인 아미노산 치환은 국제공개공보 WO05/018572 및 US 특허 공개 2007/0111281에서 개시되고, 이것은 여기에서 참조로서 포함된다.

[0114] 다른 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 용매가 노출된 표면에 위치하는 조작된 시스테인 잔기 또는 그의 유사체를 포함하는 하나 이상의 Fc 도메인을 포함한다. 바람직하게 상기 조작된 시스테인 잔기 또

는 그의 유사체는 Fc에 의해 주어지는 효과기의 기능을 방해하지 않는다. 더욱 바람직하게는, 상기 변경은 Fc 수용체 (예컨대, FcγRI, FcγRII, 또는 FcγRIII) 또는 보체 단백질(예. C1q)로 결합, 또는 항체 의존적 세포독성 (antibody-dependent cytotoxicity (ADCC)), 파고시토시스 (phagocytosis) 또는 보체 의존적 세포독성 (complement-dependent cytotoxicity (CDCC))을 촉발시키는 Fc 도메인의 능력을 방해하지 않는다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하나 이상의 시스테인이 없도록 조작된 잔기를 포함하는 Fc 도메인, 또는 2번째의 시스테인 잔기를 가지고 실질적으로 이황화 결합이 없는 그의 유사체를 포함한다. 상기의 조작된 시스테인 잔기 또는 그의 유사체에서 어떤 것은, 당업계에 알려진 기술 (예컨대, 티올-반응성의 헤테로이기능(heterobifunctional) 링커로 접합된)을 이용하는 기능적인 도메인으로 그 후에 접합된다.

[0115] 일 구현예에서, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 여기에서 기술하는 Fc 도메인으로부터 독립적으로 선별되는 둘 이상의 Fc 도메인을 둘 이상 구성 성분으로 가지는, 유전적으로 접합된 Fc 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 Fc 도메인은 동일하다. 다른 구현예에서, 둘 이상의 Fc 도메인은 다르다. 예를 들어, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자의 Fc 도메인은 아미노산 잔기를 동일한 숫자로 포함하거나 또는 하나 이상의 잔기에 의해 다른 길이를 가질 수 있다 (예컨대, 약 5개의 아미노산 잔기 (예, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 잔기), 약 10개의 아미노산 잔기, 약 15개의 아미노산 잔기, 약 20개의 아미노산 잔기, 약 30개의 아미노산 잔기, 약 40개의 아미노산 잔기, 또는 약 50개의 아미노산 잔기). 또 다른 구현예에서, 본 발며의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자의 Fc 도메인은 하나 이상의 아미노산의 포지션에서 다른 시퀀스를 가질 수 있다. 예를 들어, 둘 이상의 Fc 도메인은 약 5개의 아미노산 포지션 (예, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 포지션), 약 10개의 아미노산 포지션, 약 15개의 아미노산 포지션, 약 20개의 아미노산 포지션, 약 30개의 아미노산 포지션, 약 40개의 아미노산 포지션, 또는 약 50개의 아미노산 포지션에서 달라질 수 있다.

[0116] *링커 도메인*

[0117] 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 링커 도메인을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 복수의 링커 도메인을 포함한다. 몇몇 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 폴리펩티드 링커이다. 어떤 관점에 있어서, 하이브리드 뉴클레아제 분자를 형성하기 위하여, 하나 이상의 Fc 도메인을 하나 이상의 뉴클레아제 도메인에 접합시킨 폴리펩티드 링커를 이용하는 것이 바람직하다.

[0118] 일 구현예에서, 상기 폴리펩티드 링커는 합성한 것이다. 여기에서 이용하는 것처럼, 폴리펩티드 링커에 대한 관점에서, 상기 용어 "합성한"은, 아미노산 의 선형시퀀스에서 자연계에서는 자연적으로 연결되지 않는 시퀀스(자연 발생되거나 자연적으로 발생되지 않은)(예를 들어, Fc 도메인 시퀀스)로 연결되는 아미노산 시퀀스(자연 발생되거나 자연적으로 발생되지 않은)를 포함하는 펩티드 (또는 폴리펩티드)를 포함한다. 예를 들어, 상기 폴리펩티드 링커는 자연 발생 폴리펩티드의 변형된 형태 (예를 들어, 추가, 치환 또는 결실과 같은 돌연변이를 포함하는) 또는 (자연 발생되거나 자연적으로 발생되지 않은) 제1 아미노산 시퀀스를 포함하는, 비-자연적으로 발생되는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 본 발명의 상기 폴리펩티드 링커는, 예를 들어, 기능적인 Fc 도메인의 적절한 폴딩 및 형성을 보증하기 위하여 Fc 도메인이 반드시 나란히 놓이도록 이용될 수 있다. 바람직하게, 본 발명과 호환가능한 폴리펩티드 링커는 상대적으로 비-면역원성일 것이고 결합 단백질의 단량체 서브유닛 (monomer subunit) 중에서 어떤 비공유의 연관을 저해하지 않는다.

[0119] 어떤 구현예에서, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 단일 폴리펩티드 사슬에서 구조가 완성된 둘 이상의 도메인을 결합하는 폴리펩티드 링커를 이용한다. 일 구현예에서, 둘 이상의 도메인은 여기에서 논의한 어떠한 Fc 도메인 또는 뉴클레아제 도메인에서 독립적으로 선택될 수 있다. 예를 들어, 어떤 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 동일한 Fc 도메인에 접합시키는 데 이용될 수 있고, 따라서 동형의 (homomeric) Fc 영역을 형성한다. 다른 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 다른 Fc 도메인(예컨대, 야생형의 Fc 도메인 및 Fc 도메인 변이체)을 접합시키는데 이용될 수 있고, 이에 따라서 이형의 (heteromeric) Fc 영역을 형성한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커는 제1 Fc 도메인의 C-말단(예를 들어, 힌지 도메인 또는 그의 부분, CH2 도메인 또는 그의 부분, 완전한 CH3 도메인 또는 그의 부분, FcRn 결합 부분, FcγR 결합 부분, 완전한 결합 부분, 또는, 그들의 부분)을 제2 Fc 도메인의 N-말단 (예를 들어, 완전한 Fc 도메인)으로 유전적으로 접합시키는데 이용될 수 있다.

[0120] 일 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 Fc 도메인의 부분을 포함한다. 예를 들어, 일 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 IgG1, IgG2, IgG3, 및/또는 IgG4 항체의 면역글로불린 힌지 도메인을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 IgG1, IgG2, IgG3, 및/또는 IgG4 항체의 CH2 도메인을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 IgG1, IgG2, IgG3, 및/또는 IgG4 항체의 CH3 도메인을 포함할 수 있다. 면역글로불린 (예를 들

어, 인간 면역글로불린)의 다른 부분 또한 이용할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 링커는 CH1 도메인 또는 그의 부분, CL 도메인 또는 그의 부분, VH 도메인 또는 그의 부분, 또는, VL 도메인 또는 그의 부분을 포함할 수 있다. 상기 부분들은 실시예에 대하여, IgG1, IgG2, IgG3, 및/또는 IgG4 항체를 포함하는 어떠한 면역글로불린으로부터 얻어질 수 있다.

[0121] 대표적인 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 면역글로불린 힌지 영역의 한 부분 이상을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 힌지 도메인의 상단부를 포함한다 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 힌지 도메인의 상단부). 다른 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 힌지 도메인의 중단부를 포함한다 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 힌지 도메인의 중단부). 다른 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 힌지 도메인의 하단부를 포함한다 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 힌지 도메인의 하단부).

[0122] 다른 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 동일하거나 또는 다른 항체 이소타이프로부터 얻어진 힌지 도메인을 결합하여 구성될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 폴리펩티드 링커는 IgG1 힌지 영역의 일부분 이상 및 하나 이상의 IgG2 힌지 영역의 일부분 이상을 포함하는 키메릭 힌지를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 폴리펩티드 링커는 IgG1 힌지 영역의 일 부분 이상 및 IgG3 힌지 영역의 일부분 이상을 포함하는 키메릭 힌지를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 폴리펩티드 링커는 IgG1 힌지 영역의 일 부분 이상 및IgG4 힌지 영역의 일부분 이상을 포함하는 키메릭 힌지를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 폴리펩티드 링커는 IgG2 힌지 영역의 일 부분 이상 및IgG3 힌지 영역의 일부분 이상을 포함하는 키메릭 힌지를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 폴리펩티드 링커는 IgG2 힌지 영역의 일 부분 이상 및IgG4 힌지 영역의 일부분 이상을 포함하는 키메릭 힌지를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 폴리펩티드 링커는 IgG1 힌지 영역의 일 부분 이상, IgG2 힌지 영역의 일부분 이상 및 IgG4 힌지 영역의 일부분 이상을 포함하는 키메릭 힌지를 포함한다. 다른 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 IgG1 상단 및 중단부의 힌지를 포함할 수 있고, 단일한 IgG3 중단부의 힌지는 모티프를 반복한다. 다른 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 IgG4 상단부 힌지, IgG1 중단부 힌지 및 IgG2 하단부 힌지를 포함할 수 있다.

[0123] 다른 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 gly-ser 링커를 포함하거나 상기 링커로 구성된다. 여기에서 사용한 것과 같이, 상기 용어 "gly-ser 링커"는 글리신 및 세린 잔기로 구성된 펩티드를 의미한다. 대표적인 gly-ser 링커는 구조식 $(Gly_4Ser)n$을 포함하는데, 여기에 있어서, n은 양수이다 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5). 바람직한 gly-ser 링커는 $(Gly_4Ser)4$이다. 바람직한 다른 gly-ser 링커는 $(Gly_4Ser)3$이다. 바람직한 다른 gly-ser 링커는 $(Gly_4Ser)5$이다. 어떤 구현예에서, 상기 gly-ser 링커는 상기 폴리펩티드 링커 (예를 들어, 여기에서 기술한 폴리펩티드 링커 시퀀스의 어떤 것)의 2개의 다른 시퀀스 사이에 삽입될 수 있다. 다른 구현예에서, gly-ser 링커는 상기 폴리펩티드 링커 (예를 들어, 여기에서 기술한 폴리펩티드 링커 시퀀스의 어떤 것)의 다른 시퀀스의 한쪽 끝 또는 양쪽 끝에서 부착된다. 또 다른 구현예에서, 둘 이상의 gly-ser 링커는 폴리펩티드 링커에서 연속적으로 함입된다. 일 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커는 상단부 힌지 영역 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 분자로부터 얻어진)의 일부분 이상, 중단부 힌지 영역 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 분자로부터 얻어진)의 일부분 이상 및 gly/ser 아미노산 잔기의 시리즈 (예컨대, $(Gly_4Ser)n$과 같은 gly-ser 링커)를 포함한다.

[0124] 일 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커는 비자연적으로 발생된 면역글로불린 힌지 영역 도메인, 예를 들어, 힌지 영역 도메인을 포함하는 폴리펩티드에서 발견되는 자연적이지 않은 힌지 영역 도메인 및/또는 자연 발생되는 면역글로불린 힌지 영역 도메인 유래의 아미노산 시퀀스와 다르게 변경되었던 힌지 영역 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 돌연변이를 통해 힌지 영역 도메인을 본 발명의 폴리펩티드 링커로 만들 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커는 자연 발생되는 숫자의 시스테인을 포함하지 않는 힌지 도메인을 포함하는데, 즉, 상기 폴리펩티드 링커는 자연 발생되는 힌지 분자보다 더 적은 수의 시스테인 또는 더 많은 수의 시스테인 중 어느 하나를 포함한다.

[0125] 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커는 생물학적으로 관련있는 시퀀스 또는 그의 시퀀스 부분을 포함한다. 예를 들어, 생물학적으로 관련있는 펩티드 시퀀스는 항거부(anti-rejection) 또는 항염증(anti-inflammatory) 펩티드로부터 얻어지는 시퀀스를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 상기 항거부 또는 항염증 펩티드는 사이토카인 저해 펩티드, 세포 부착 저해 펩티드, 트롬빈 저해 펩티드 및 혈소판 저해 펩티드로 구성된 군에서 선택될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 폴리펩티드 링커는 IL-1 저해제 또는 길항제 펩티드 시퀀스, 에리스로포이에틴(EPO)-모방체 펩티드 시퀀스, 트롬보포이에틴(TPO)-모방체 펩티드 시퀀스, G-CSF 모방체 펩티드 시퀀스, TNF-길항제 헵티드 시퀀스, 인테그린 (integrin)-결합 펩티드 시퀀스, 셀렉틴 길항제 펩티드 시퀀스, 항병원성 펩티드 시퀀스, 혈관작동성장펩티드 (vasoactive intestinal peptide (VIP))모방체 펩티드 시

퀀스, 칼모듈린 (calmodulin) 길항제 펩티드 시퀀스, 비만 세포 길항제, SH3 길항제 펩티드 시퀀스, 우로키나제 수용체 (urokinase receptor (UKR)) 길항제 펩티드 시퀀스, 소마토스타인 (somatostatin) 또는 코르티스타틴 (cortistatin) 모방체 펩티드 시퀀스 ,및 대식세포 및/또는 T-세포 저해 펩티드 시퀀스로 구성된 군에서 선택되는 펩티드를 포함한다. 폴리펩티드 링커로 이용될 수 있는 어떤 대표적인 펩티드 시퀀스가 미국 특허 6,660,843에서 개시되고, 여기에서 참조로 포함된다.

[0126] 변이체가 이러한 대표적인 폴리펩티드 링커를 형성하는 것은, 하나 이상의 뉴클레오티드가, 하나 이상의 아미노산이 치환, 치환 또는 결실되어 폴리펩티드 링커로 도입되는 그러한 폴리펩티드 링커를 암호화하는 뉴클레오티드 시퀀스로, 치환, 추가 또는 결실되어 도입됨에 따라 만들어질 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 위치 지정 돌연변이 및 PCR-매개 돌연변이와 같은 일반적인 기술에 의해 도입될 수 있다.

[0127] 본 발명의 폴리펩티드 링커의 길이는 하나 이상의 아미노산과 같고 다양한 길이를 가질 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커의 길이는 약1 내지 약 50개의 아미노산이다. 본 구문에서 사용한 것과 같이, 상기 용어 "약"은 +/- 2개의 아미노산 잔기를 가리킨다. 링커의 길이가 반드시 양의 정수이어야 하기 때문에, 약 1 내지 약 50개의 아미노산의 길이는 1로부터 48-52개의 아미노산의 길이를 의미한다. 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커의 길이는 약10-20개의 아미노산이다. 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커의 길이는 약 15 내지 약 50개의 아미노산이다.

[0128] 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커의 길이는 약 20 내지 약 45개의 아미노산 길이이다. 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커의 길이는 약 15 내지 약 25개의 아미노산이다. 다른 구현예에서, 본 발명의 폴리펩티드 링커의 길이는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56 ,57, 58, 59, 60개 또는 그 이상의 아미노산이다.

[0129] 폴리펩티드 링커는 당업계에서 알려진 기술을 사용하여 폴리펩티드 시퀀스로 도입될 수 있다. 변형은 DNA 시퀀스 분석에 의해 확인될 수 있다. 플라스미드 DNA는 생산된 폴리펩티드의 안정한 생산을 위해 숙주 세포를 변형시키는데 이용될 수 있다.

[0130] *뉴클레아제 도메인*

[0131] 어떤 관점에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 뉴클레아제 도메인을 포함한다. 이에 따라, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 일반적으로 하나 이상의 뉴클레아제 도메인 및 하나 이상의 링크된 Fc 도메인을 포함한다. 어떤 관점에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 복수의 뉴클레아제 도메인을 포함한다.

[0132] 몇몇 구현예에서, 뉴클레아제 도메인은 DNase이다. 몇몇 구현예에서, 상기 DNase는 Type I 분비 DNase (Type I secreted DNase) 이다. 몇몇 구현예에서, 상기 DNase는 DNase 1 및/또는DNase 1-유사 효소 (DNase 1- like (DNaseL) enzyme) 1-3이다. 몇몇 구현예에서, 상기 DNase는 TREX1이다.

[0133] 몇몇 구현예에서, 뉴클레아제 도메인은 RNase이다. 몇몇 구현예에서, 상기 RNase는 예를 들어 RNase A와 같이, RNase A 수퍼패밀리의 세포외 또는 분비성의 RNase이다.

[0134] 일 구현예에서, 상기 뉴클레아제 도메인은 Fc 도메인의 N-말단에 결합 (예를 들어, 화학적으로 컨쥬게이트되거나 또는 유전적으로 융합하여 (예컨대, 폴리펩티드 링커와 직접적으로 또는 폴리펩티드 링커를 통해서 둘 중 어느 하나))하여 작용한다. 다른 구현예에서, 상기 뉴클레아제 도메인은 Fc 도메인의 C-말단에 결합 (예를 들어, 화학적으로 컨쥬게이트되거나 또는 유전적으로 융합하여 (예컨대, 폴리펩티드 링커와 직접적으로 또는 폴리펩티드 링커를 통해서 둘 중 어느 하나))하여 작용한다. 다른 구현예에서, 상기 뉴클레아제 도메인은 Fc 도메인의 아미노산 측쇄를 통해 결합 (예를 들어, 화학적으로 컨쥬게이트되거나 또는 유전적으로 융합하여 (예컨대, 폴리펩티드 링커와 직접적으로 또는 폴리펩티드 링커를 통해서 둘 중 어느 하나))하여 작용한다. 어떤 대표적인 구현예에서, 상기 뉴클레아제 도메인은 인간 면역글로불린 힌지 도메인 또는 그의 부분을 통해서 Fc 도메인으로 융합된다.

[0135] 어떤 구현예에서, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 둘 이상의 뉴클레아제 도메인 및 하나 이상의 Fc 도메인을 포함한다. 예를 들어, 뉴클레아제 도메인은 Fc 도메인의 N-말단 및 C-말단 모두에 결합하여 작용할 수 있다. 다른 대표적인 구현예에서, 뉴클레아제 도메인은 Fc 도메인의 텐덤 어레이 (tandem array)를 형성하기 위해 연속하여 함께 결합되어 있는 다수의 Fc 도메인 (예컨대, 2, 3, 4, 5, 또는 그 이상의 Fc 도메인)의 N-말단 및 C-말단 모두에 결합하여 작용할 수 있다.

[0136] 다른 구현예에서, 둘 이상의 뉴클레아제 도메인은 연속하여 서로서로 연결되고 (예를 들어, 폴리펩티드 링커를 통해), 뉴클레아제 도메인의 상기 텐덤 어레이는 Fc 도메인 또는 Fc 도메인의 텐덤 어레이의 C-말단 또는 N-말단 중 어느 하나에 결합 (예를 들어, 화학적으로 컨쥬게이트되거나 또는 유전적으로 융합하여 (예컨대, 폴리펩티드 링커와 직접적으로 또는 폴리펩티드 링커를 통해서 둘 중 어느 하나))하여 작동한다. 다른 구현예에서, 뉴클레아제 도메인의 상기 텐덤 어레이는 Fc 도메인 또는 Fc 도메인의 텐덤 어레이의 C-말단 및 N-말단 모두에 결합하여 작동한다.

[0137] 다른 구현예에서, 하나 이상의 뉴클레아제 도메인은 2개의 Fc 도메인 사이로 삽입될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 뉴클레아제 도메인은 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자 폴리펩티드 링커의 전부 또는 일부를 형성할 수 있다.

[0138] 본 발명의 바람직한 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하나 이상의 뉴클레아제 도메인 (예를 들어, RNase 또는 DNase), 하나 이상의 링커 도메인 및 하나 이상의 Fc 도메인을 포함한다.

[0139] 어떤 구현예에서, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 생물학적 효과를 매개하는 타겟 분자에 특이적인 하나 이상의 뉴클레아제 도메인을 가진다. 다른 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자의 타겟 분자 (예를 들어, DNA 또는 RNA)로의 결합은 (예를 들어, 세포, 조직 유래 또는 순환 유래의) 타겟 분자의 감소 또는 제거라는 결과를 가져온다.

[0140] 어떤 구현예에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 둘 이상의 뉴클라아제 도메인을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 뉴클레아제 도메인은 예컨대, RNase 및 RNase, 또는, TREX1 및 TREX1으로 동일하다. 다른 구현예에서, 상기 뉴클레아제 도메인은 예컨대, DNase 및 RNase으로 다르다.

[0141] 다른 구현예에서, 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 둘 이상의 폴리펩티드 ("다합체 (multimer)")를 가지는 결합 단백질을 생성시키기 위해 함께 또는 다른 폴리펩티드와 함께 모일 수 있고, 여기에 있어서, 상기 다합체 중 하나 이상의 폴리펩티드는 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자이다. 대표적인 다합체의 형태는 결합 단백질 및 그와 유사한 것으로 변경된, 이합체, 삼합체, 사합체 및 육합체를 포함한다. 일 구현예에서, 상기 다합체의 폴리펩티드는 동일하다 (즉, 동형의 변경된 결합 단백질로, 예를 들어, 동질이합체, 동질사합체). 다른 구현예에서, 상기 다합체의 폴리펩티드는 다르다 (예를 들어, 이질다합체).

[0142] **하이브리드 뉴클레아제 분자를 만드는 방법**

[0143] 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는, 재조합 DNA 기술을 이용하는 형질전환된 숙주 세포에서 주로 만들어질 수 있다. 그렇게 하기 위해서, 상기 펩티드를 암호화하는 재조합 DNA 분자가 준비된다. 그러한 DNA 분자를 준비하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, 상기 펩티드를 암호화하는 시퀀스는 적절한 제한 효소를 이용하여 DNA로부터 절단될 것이다. 대안적으로, 상기 DNA 분자는 포스포아미데이트 방법 (phosphoramidate method)을 이용하여 합성될 것이다. 또한, 이러한 기술의 조합이 사용될 것이다.

[0144] 본 발명은 또한 적절한 숙주에서 상기 펩티드를 발현할 수 있는 벡터를 포함한다. 상기 벡터는 적절한 발현 조절 시퀀스에 연결되어 작동하는 펩티드를 암호화하는 DNA 분자를 포함한다. DNA 분자가 벡터 내로 삽입되기 전 또는 삽입 후 중 어느 하나에서, 이렇게 작동하는 연결에 영향을 미치는 방법은 잘 알려져 있다. 발현 조절 시퀀스는 프로모터, 활성자, 증폭자, 작동자, 리보좀의 뉴클레아제 도메인, 시작 신호, 종결 신호, 모자 신호 (cap signals), 폴리아데닐화 신호 (polyadenylation signals) 및 전사 또는 번역의 조절에 개입하는 다른 신호를 포함한다.

[0145] DNA 분자를 가지는 상기의 결과물인 벡터 그것은 적절한 숙주를 형질전환시키는데 사용된다. 이러한 형질전환은 당업계에서 잘 알려진 방법을 이용하여 수행될 수 있다.

[0146] 다수의 이용가능하고 잘 알려진 숙주 세포 중 어떤 것이 본 발명의 실행에 있어서 사용될 수 있다. 특이적인 숙주의 선택은 당업계에 의해 인식되는 다수의 인자에 달려 있다. 이것은 예를 들어, 선택된 발현 벡터와의 상호호환성, DNA 분자에 의해 암호화되는 펩티드의 독성, 형질전환 속도, 상기 펩티드의 회복의 용이성, 발현 특성, 생물학적 안전 및 비용을 포함한다. 이러한 인자의 균형은, 모든 숙주가 특정 DNA 시퀀스의 발현에 대하여 동일한 효과를 가지지 않을 것이라는 이해에 기초해야 한다. 일반적인 가이드라인 내에서, 유용한 미생물 숙주는 배양에 있어서, 박테리아 (이.콜라이 (E. coli) 속.과 같은), 이스트 (사카로미세스 (Saccharomyces) 속.과 같은) 및 다른 곰팡이, 벌레, 식물, (인간을 포함하는) 포유류의 세포, 또는 당업계에서 알려진 다른 숙주를 포함한다.

[0147] 다음으로, 상기 형질전환된 숙주를 배양하고 정제한다. 숙주 세포는 종래의 발효 조건 하에서 배양시킬 수 있으며, 이에 따라서 목적하는 화합물이 발현된다. 그러한 발효 조건은 당업계에서 잘 알려져 있다. 마지막으로, 상기 펩티드는 당업계에서 알려진 방법으로 배양액으로부터 정제된다.

[0148] 상기 화합물은 또한 합성법에 의해 만들어질 수 있다. 예를 들어, 고상의 합성 기술(solid phase synthesis technique)이 사용될 수 있다. 적절한 기술은 당업계에 잘 알려져 있고, Merrifield (1973), Chem. Polypeptides, pp. 335-61 (Katsoyannis and Panayotis eds.); Merrifield (1963), J. Am. Chem. Soc. 85: 2149; Davis et al. (1985), Biochem. Intl. 10: 394-414; Stewart and Young (1969), Solid Phase Peptide Synthesis; U.S. Pat. No. 3,941,763; Finn et al. (1976), The Proteins (3rd ed.) 2: 105-253; 및 Erickson et al. (1976), The Proteins (3rd ed.) 2: 257-527에서 개시한 것을 포함한다. 고상합성 (Solid phase synthesis)은 그것이 작은 펩티드를 만드는 가장 비용-효율적인 방법이기 때문에 개개의 펩티드를 만드는데 바람직한 기술이다. 유도된 펩티드를 포함하거나 또는 비펩티드기를 포함하는 화합물은 잘 알려진 유기화학의 기법으로 합성될 수 있다.

[0149] 다른 방법은 당업자가 일반적으로 알고 있는 분자 발현/합성법이다.

[0150] **약학 조성물 및 치료법의 용도**

[0151] 어떤 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 단독으로 투여된다. 어떤 구현예에서 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하나 이상의 다른 치료 제제의 투여 전에 투여된다. 어떤 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하나 이상의 다른 치료 제제의 투여와 함께 투여된다. 어떤 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하나 이상의 다른 치료 제제의 투여 바로 후에 투여된다. 어떤 구현예에서 하이브리드 뉴클레아제 분자는 하나 이상의 다른 치료 제제의 투여 전에 투여된다. 당업자에 의해 승인될 것처럼, 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 다른 제제/화합물과 결합된다. 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자 및 다른 제제는 동시에 투여된다. 몇몇 구현예에서, 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자 및 다른 제제는 동시에 투여되지 않으며, 하이브리드 뉴클레아제 분자가 상기 제제의 투여 전 또는 투여 후에 투여된다. 몇몇 구현예에서, 상기 대상은 질환의 예방, 발생의 동일한 기간 및/또는 치료 기간 동안 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자 및 다른 제제 모두를 받는다.

[0152] 본 발명의 약학 조성물은 치료와 결합하여 투여될 수 있는데, 즉, 다른 제제와 결합하여 투여될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 결합 치료는 하나 이상의 다른 제제와 결합한 뉴클레아제 분자를 포함한다. 제제는 인비트로 합성으로 제조된 화학 조성물, 항체, 항원 결합 영역, 및 그들의 결합 및 컨쥬게이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 어떤 구현예에서, 제제는 작용제, 길항제, 알로스테릭 조절제, 또는 독소로서 이용될 수 있다.

[0153] 어떤 구현예에서, 본 발명은 뉴클레아제 분자가 약학적으로 허용가능한 희석제, 비히클, 안정화제, 유화제, 방부제 및/또는 보조제를 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0154] 어떤 구현예에서, 본 발명은 하이브리드 뉴클레아제 분자 및, 약학적으로 허용가능한 희석제, 비히클, 안정화제, 유화제, 방부제 및/또는 보조제 중 하나 이상을 유효량으로 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0155] 어떤 구현예에서, 허용가능한 제형의 재료는 바람직하게는 복용 및 이용된 농도에 있어서 수용자에게 비독성이다. 몇몇 구현예에서, 상기 제형 재료는 s.c. 및/또는 I.V.투여에 대한 것이다. 어떤 구현예에서, 약학 조성물은 변경, 유지, 보존을 위한 제형 재료를 포함할 수 있는데, 예를 들어, pH, 삼투압농도, 비중, 선명도, 색상, 등장성, 향기, 불임성, 안정성, 용해 또는 배포의 속도, 상기 조성물의 흡수 또는 침투를 포함한다. 어떤 구현예에서, 적절한 제형 재료는 아미노산 (글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신과 같은); 항균제; 항산화제 (아스코르빅 산, 소듐 설파이트 (sodium sulfite) 또는 수듐 하이드로겐-설파이트 (sodium hydrogen-sulfite)와 같은); 버퍼 (보레이트 (borate), 비카보네이트 (bicarbonate), Tris-HCl, 시트레이트 (citrates), 포스페이트 (phosphates) 또는 다른 유기산과 같은); 증량제(만니톨 또는 글리신과 같은); 킬레이트제 (에틸렌디아민 테트라아세틱 산 (ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA))과 같은); 착화제 (카페인, 폴리비닐피롤리딘 (polyvinylpyrrolidone), 베타-사이클로덱스트린 (beta-cyclodextrin) 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 (hydroxypropyl-beta-cyclodextrin)과 같은); 필러; 단당류; 이당류; 및 다른 탄수화물 (글루코즈, 만노즈 또는 덱스트린과 같은); 단백질 (혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은); 색소, 향미료 및 희석제; 유화제; 친수성 폴리머 (폴리비닐피롤리돈 (polyvinylpyrrolidone)과 같은); 저분자량 폴리펩티드; 염형성 반대이온 (소듐과 같은); 보존제 (벤즈알코늄 클로라이드 (benzalkonium chloride), 벤조익 산 (benzoic acid), 살리실릭 산 (salicylic acid), 티메로살 (thimerosal), 페네틸 알콜 (phenethyl alcohol),메틸파라벤

(methylparaben), 프로필파라벤 (propylparaben), 클로로헥시딘 (chlorhexidine), 소르빅 산 (sorbic acid) 또는 하이드로겐 페록사이드 (hydrogen peroxide)와 같은); 용매 (글리세린, 프로필렌 글라이콜 또는 폴리에틸렌 글라이콜과 같은); 당알콜 (만니톨 또는 소르비톨과 같은); 서스펜션화제 (suspending agents); 계면활성화제 또는 습윤제 (플루로닉 (pluronics), PEG, 소르비탄 에스터 (sorbitan esters), 폴리소르베이트 (polysorbate) 20, 폴리소르베이트 80과 같은 폴리소르베이트, 트리톤 (triton), 트로메타민 (tromethamine), 레시틴 (lecithin), 콜레스테롤 (cholesterol), 티록사팔 (tyloxapal)과 같은); 안정성 강화제 (수크로오즈 또는 소르비톨 같은); 긴장성 강화 제제 (알칼리 메탈 할라이드, 바람직하게는 소듐 또는 포타슘 클로라이드, 만나톨, 소리비톨과 같은); 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약학적 보조제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1995). 몇몇 구현예에서, 상기 제형은 PBS; 20 mM NaOAC, pH 5.2, 50 mM NaCl; 및/또는 10 mM NAOAC, pH 5.2, 9% 수크로오즈를 포함한다.

[0156] 어떤 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자 및/또는 치료 분자는 당업계에서 알려져 있는 반감기 증량 비히클에 연결된다. 그러한 비히클는 폴리에틸렌 글라이콜 (polyethylene glycol), 글리코겐 (예를 들어, 하이브리드 뉴클레아제 분자의 글리코실화와 같이) 및 덱스트란을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 그러한 비히클는 예를 들어, 미국 출원번호 09/428,082이면서 이제 미국 등록 특허6,660,843 및 국제특허공개 WO 99/25044에서 개시되고, 이는 어떤 목적으로 참조로서 여기에 포함된다.

[0157] 어떤 구현예에서, 상기 최적의 약학 조성물은 예를 들어, 대상에서의 투여 경로, 배달 포맷 및 목적하는 복용량에 의존하여 당업자에 의해 결정될 것이다. 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, supra를 보라. 어떤 구현예에서, 그러한 조성물들은 몸의 상태, 안정성, 본 발명 항체의 인비보에서의 배포 및 인비보에서의 클리어런스에 영향을 줄 수 있다.

[0158] 어떤 구현예에서, 최초의 비히클(vehicle) 또는 담체는 자연적으로 수용성 또는 비수용성 중 어느 하나일 수 있다. 예를 들어, 어떤 구현예에서, 적절한 비히클 또는 운바체는 비경구 투여를 위한 조성물에 있어서, 공통적인 다른 재료들로 보충이 가능한, 주사용 증류수, 생리식염수 용액 또는 인공적인 뇌척수액일 수 있다. 몇몇 구현예에서, 상기 식염수는 등장성의 포스페이트-버퍼의 식염수를 포함한다. 어떤 구현예에서, 중성 버퍼의 식염수 또는 혈청 알부민이 혼합된 식염수는 대표적인 비히클을 더 포함한다. 어떤 구현예에서, 약학 조성물은 pH가 약 7.0-8.5인 Tris 버퍼 또는 pH가 약 4.0-5.5인 아세테이트 버퍼를 포함하며, 이에 따라서 소르비톨 또는 적절한 대체물을 더 포함할 수 있다. 어떤 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 치료학적 제제를 가지거나 또는 가지지 않는, 하이브리드 뉴클레아제 분자를 포함하는 조성물은 동결건조된 케이크 (cake) 또는 수용액의 형태에서 선택적인 제형 제제(Remington's Pharmaceutical Sciences, supra)로, 목적하는 순도를 가지는, 선별된 조성물을 혼합함에 따라 저장용으로 준비될 수 있다. 나아가, 어떤 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 치료학적 제제를 포함하거나 포함하지 않는, 하이브리드 뉴클레아제 분자를 포함하는 조성물은 수크로오스와 같은 적절한 부형제를 이용하여 동결건조되어 제형화될 수 있다.

[0159] 어떤 구현예에서, 약학 조성물은 비경구 배달을 위해 선택될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 조성물은 경구 투여처럼, 소화기관을 통한 배달 또는 흡입에서 선택될 수 있다. 그러한 약학적으로 허용가능한 조성물의 제조는 당업자의 능력 내에 있다.

[0160] 어떤 구현예에서, 상기 제형의 구성요소는 투여 부위에 대하여 허용가능한 농도로 존재한다. 어떤 구현예에서, 버퍼는 생리적인 pH 또는 약간 더 낮은 pH, 일반적으로 약5 내지 약8 사이의 pH 범위 내로 조성물을 유지하는데 이용된다.

[0161] 어떤 구현예에서, 비경구 투여가 고려될 때, 치료학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 비히클에서, 추가적인 치료 제제를 가지거나 가지지 않는, 목적하는 하이브리드 뉴클레아제를 포함하면서 파이로겐이 없는 (pyrogen-free) 비경구적으로 허용가능한 수용액의 형태일 수 있다. 어떤 구현예에서, 비경구 주입을 위한 비히클은 하나 이상의 추가적인 치료 제제를 가지거나 가지지 않는, 하이브리드 뉴클레아제 분자가 살균, 등장액, 적절하게 보존되어 제형화된 멸균 증류수이다. 어떤 구현예에서, 상기 제조는 주입가능한 마이크로스피어 (injectable microspheres), 생침식성 입자 (bio-erodible particles), 다합체 화합물 (폴리락틱 산 (polylactic acid) 또는 폴리를리로릭 산 (polyglycolic acid)과 같은), 비드 (beads) 또는 리포솜과 같은 제제를 가지는 목적 분자의 제형을 수반할 수 있고, 이것은 데포 주입 (depot injection)을 통해 그 후에 배달될 수 있는 생성물의 분포를 조절하거나 또는 일관된 분포를 위해 제공된다. 어떤 구현예에서, 히아루로닉 산 (hyaluronic acid)이 또한 사용될 수 있고, 순환에 있어서 일관된 지속기간을 촉진시키는 효과를 가질 수 있다. 어떤 구현예에서, 삽입할

수 있는 약제 배달 장치는 목적하는 분자의 도입을 위해 사용될 수 있다.

[0162] 어떤 구현예에서, 약학 조성물은 흡입제로 제형화될 수 있다. 어떤 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 치료 제제를 가지거나 또는 가지지 않는, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 흡입용의 건조 파우더로 제형화될 수 있다. 어떤 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 치료 제제를 가지거나 가지지 않는, 하이브리드 뉴클레아제 분자를 포함하는 흡입제 용액은 에어로졸 배달용인 분사제로 제형화될 수 있다. 어떤 구현예에서, 용액은 분무될 수 있다. 아울러 폐로의 투여는 국제특허출원 PCT/US94/001875에서 개시되고, 이것은 화학적으로 변형된 단백질의 폐로의 배달을 개시한다.

[0163] 어떤 구현예에서, 제형이 경구 투여될 수 있도록 고려된다. 어떤 구현예에서, 이러한 방법으로 투여되는, 하나 이상의 추가적인 치료 제제를 가지거나 가지지 않는, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 정제 및 캡슐과 같은 고형 복용 형태의 조제에 있어서 관례적으로 사용되는 그러한 담체를 가지거나 가지지 않도록 제형화 될 수 있다. 어떤 구현예에서, 캡슐은 생물학적 이용가능성이 극대화되고 전-침투성 분해가 최소화 될 때, 위장관에서 상기 제형의 활성인 부분이 배포되도록 디자인될 수 있다. 어떤 구현에에서, 하나 이상의 추가적인 제제는 하이브리드 뉴클레아제 분자 및/또는 추가적인 치료 제제의 흡수를 가능하게 하기 위해서 포함될 수 있다. 어떤 구현예에서, 희석제, 착향료, 낮은 녹는점의 왁스, 식물성 오일, 윤활유, 서스펜션화제, 정제 붕해제, 및 바인더가 또한 이용될 수 있다.

[0164] 어떤 구현예에서, 약학 조성물은 정제의 제조에 적절한 비독성의 부형제를 가지는 혼합물에서, 하나 이상의 추가적인 치료 제제를 가지거나 가지지 않는, 하이브리드 뉴클레아제 분자를 유효량으로 포함할 수 있다. 어떤 구현예에서, 멸균수 또는 다른 적절한 비피클에서 정제를 용해함에 따라서, 용액은 단위용량 (unit-dose) 형태로 제조될 수 있다. 어떤 구현예에서, 적절한 부형제는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 칼슘 카보네이트 (calcium carbonate), 소듐 카보네이트 (sodium carbonate) 또는 비카보네이트 (bicarbonate), 락토오즈 (lactose) 또는 칼슘 포스페이트 (calcium phosphate)와 같은 비활성 희석제; 또는, 녹말, 젤라틴 또는 아카시아와 같은 결합제; 또는, 마그네슘 스테아레이트 (magnesium stearate), 스테아릭 산 (stearic acid) 또는 탈크 (talc)와 같은 윤활제.

[0165] 일관되거나 또는 조절된 배달 제형에 있어서, 하나 이상의 치료 제제를 포함하거나 포함하지 않는, 하이브리드 뉴클레아제 분자를 수반 제형을 포함하는, 추가적인 약학 조성물은 당업계에서 자명할 것이다. 어떤 구현예에서, 리포솜 담체 (liposome carriers), 생침식성 마이크로입자 또는 다공성의 비드와 같은 일관되거나 또는 조절된 다른 배달 수단의 다양성을 제형화하기 위한 기술 및 디포 주입은 또한 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 약학 조성물 배달용 다공성 폴리머릭 마이크로입자의 조절된 배포를 기술하는 국제출원 PCT/US93/00829을 보라. 어떤 구현예에서, 지효성 약 (sustained-release)의 제조는 예를 들어, 필름 또는 마이크로 캡슐과 같은, 성형품의 형태에서 반투과성 폴리머 매트릭스를 포함할 수 있다. 지효성 매트릭스는 폴리에스터, 하이드로젤, 폴리락티드 (U.S. Pat. No. 3,773,919 및 EP 058,481), L-글루타믹 산 (L-glutamic acid)과 감마 에틸-L-글루타메이트 (gamma ethyl-L-glutamate)의 공중합체 (Sidman et al., Biopolymers, 22:547-556 (1983)), 폴리 (2-하이드록시에틸-메타크리레이트) (Langer et al., J. Biomed. Mater. Res., 15:167-277 (1981) 및 Langer, Chem. Tech., 12:98-105 (1982)), 에틸렌 비닐 아세테이트(Langer et al., supra) 또는 폴리-D(-)-하이드록시부티릭 산 (EP 133,988)을 포함할 수 있다. 어떤 구현예에서, 지효성 약제 조성물은 또한 리포좀을 포함할 수 있고, 이것은 당업계에서 알려진 몇몇 방법에 의해 제조될 수 있다. 예컨대, Eppstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82:3688-3692 (1985); EP 036,676; EP 088,046 및 EP 143,949를 보라.

[0166] 일반적으로 인비보에서 투여를 위해 이용되는 약학 조성물은 멸균된다. 어떤 구현예에서, 이것은 멸균여과 막을 통해 여과됨에 따라 수행될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 조성물이 동결건조됨에 있어서, 상기 방법을 이용하는 멸균화는 동결건조화 및 재구성화의 이전 또는 이후에 수행될 수 있다. 어떤 구현예에서, 비경구 투여를 위한 상기 조성물은 동결건조 형태 또는 용액에서 저장될 수 있다. 어떤 구현예에서, 비경구 조성물은 일반적으로 멸균 접근 포트(access port)를 가지는 컨테이너, 예를 들어, 정맥 주사 용액 가방 또는 피하 주사기로 뚫을 수 있는 마개를 가지는 유리병에 넣어 둔다.

[0167] 어떤 구현예에서, 상기 약학 조성물이 제형화되자마자, 그것은 멸균된 유리병에서 용액, 현탁액, 젤, 에멀젼, 고형, 또는 탈수되거나 동결건조된 파우더로 저장될 수 있다. 어떤 구현예에서, 그러한 제형은 사용할 준비가 되어있는 형태 또는 투여하기 전에 재구성되는 형태 (예를 들어 동결건조된) 중 어느 하나로 저장될 수 있다.

[0168] 어떤 구현예에서, 키트는 단일-복용 투여 유닛을 생산하기 위해 제공된다. 어떤 구현예에서, 상기 키트는 건조된 단백질을 포함하는 제1 컨테이너 및 수용성 제형을 포함하는 제2 컨테이너를 포함할 수 있다. 어떤 구현예에

서, 단일 및 다-챔버화된 전-충진 주사기(ingle and multi-chambered pre-filled syringes) (예를 들어, 액상 주사기 및 리오주사기 (lyosyringes))를 포함하는 키트가 포함된다.

[0169] 어떤 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 치료 제제를 포함하거나 포함하지 않는, 하이브리드 뉴클레아제 분자를 포함하는, 치료학적으로 사용되는 약학 조성물의 유효량은 예를 들어, 치료의 전후사정과 목적에 달려 있을 것이다. 어떤 구현예에 따르는 치료용으로 적절한 복용 수준은, 부분적으로는, 배달되는 분자, 하나 이상의 추가적인 치료 제제를 가지거나 가지지 않는 하이브리드 뉴클레아제 분자의 사용지시, 투여 경로 ,및 환자의 사이즈(체중, 신체 표면 또는 장기의 크기) 및/또는 조건 (연령 및 일반적인 건강도)에 의존하여 다양할 것임은 당업자가 잘 인식할 것이다. 어떤 구현예에서, 임상의는 최적의 치료효과를 억기 위해서 복용량을 적정농도화할 수 있고 투여 경로를 변형할 수 있다. 어떤 구현예에서, 일반적인 복용량은 상기 언급한 인자에 의존하여, 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg까지, 또는 그 이상의 범위를 가질 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 복용량은 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg까지; 또는 1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg까지; 또는 5 mg/kg 내지 약 100 mg/kg까지 범위를 가질 수 있다.

[0170] 어떤 구현예에서, 복용의 주기는 사용된 제형에서 하이브리드 뉴클레아제 분자 및/또는 추가적인 치료 제제의 약동학적 파라미터(pharmacokinetic parameter)를 고려할 것이다. 어떤 구현예에서, 임상의는 목적하는 효과를 얻을 수 있는 복용량에 도달할 때까지 상기 조성물을 투여할 것이다. 어떤 구현예에서, 상기 조성물은 그러므로 단일 복용 또는 시간에 따라서 두번 이상의 복용 (이것은 목적하는 분자의 동일한 양을 가질 수도 있고 아닐 수도 있다), 또는 이식 장치 또는 카테터를 통해서 계속적인 투입으로 투여될 수 있다. 나아가 상기 적절한 복용의 개선은 당업자에 의해 일상적으로 이루어지고, 그들에 의해 일상적으로 수행되는 업무 영역 내에 있다. 어떤 구현예에서, 적절한 복용은 적절한 복용-반응 데이터의 이용으로 알아낼 수 있다.

[0171] 어떤 구현예에서, 상기 약학 조성물의 투여 경로는 일관된 배포 시스템 또는 이식 장치를 통해서; 예를 들어, 경구, 정맥주사, 복강내 주사, 뇌내 주사 (실질 내부로 (intra-parenchymal)), 뇌척수액저장공간내 (intracerebroventricular) 주사, 근육주사, 피하주사, 안구주사, 동맥주사, 문맥내 (intraportal) 주사, 또는 병변 내주사 (intralesional) 경로와 같이 알려진 방법에 의한다.

[0172] 어떤 구현예에서, 상기 조성물은 막, 스폰지 또는 다른 적절한 재료의 이식을 통해서 목적하는 분자가 흡수되고 보관되었던 표면상으로 지엽적으로 투여될 수 있다. 어떤 구현예에서, 이식 장치가 사용됨에 있어서, 상기 장치는 어떤 적절한 조직 또는 기관으로 이식될 수 있고, 목적하는 분자의 배달은 확산, 점진적으로 방출되는 약 또는 계속적인 투여를 통해 일어날 수 있다.

[0173] 어떤 구현예에서, 하나 이상의 추가적인 치료 제제를 가지거나 가지지 않는, 하이브리드 뉴클레아제 분자를 포함하는 약학 조성물의 사용은 엑스비보(ex vivo)의 방식으로 바람직하게될 수 있다. 그러한 예에서, 환자로부터 제거되었던 세포, 조직 및/또는 기관은, 상기 세포, 조직 및/또는 기관이 그 다음에 환자에게 돌아가서 이식되기 전에, 하나 이상의 추가적인 치료 제제를 가지거나 또는 가지지 않는, 하이브리드 뉴클레아제 분자를 포함하는 약학 조성물에 노출된다.

[0174] 어떤 구현예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자 및/또는 어떤 추가적인 치료 제제는 상기 폴리펩티드를 발현하고 분비하기 위해서 여기에서 기술되었던 방법을 이용하여 유전적으로 조작되었던 어떤 세포를 이식함에 따라 배달될 수 있다. 어떤 구현예에서, 그러한 세포는 동물 또는 인간 세포일 수 있고, 자가조직 (autologous), 이종조직 (heterologous) 또는 , 이종발생성조직 (xenogeneic)일 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 세포는 불사일 수 있다. 어떤 구현예에서, 면역 반응의 변화를 감소시키기 위해, 상기 세포는 주위 세포의 침투를 막기 위해 캡슐화될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 캡슐화된 재료는 일반적으로, 단백질 생성물의 배포는 허락하지만 환자의 면역 시스템 또는 주변 조직으로부터 다른 결정 인자에 의한 상기 세포의 분해는 예방하는, 생물학적으로 호환가능한, 반투과성의 폴리머릭 울타리 또는 막이다.

[0175] 본 발명의 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 자가면역 질환 또는 비정상적인 면역 반응의 치료에 있어서 특이적으로 효과를 가진다. 이러한 측면에서, 본 발명의 하이브리드 뉴클레아제 분자는 외부 또는 자가항원 모두에 대하여 원하지 않는 면역 반응을 조절, 억제, 조정, 치료 또는 제거하는데 이용될 수 있음이 인식될 것이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 상기 폴리펩티드는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 면역 질환을 치료하는데 이용될 수 있다 : 인슐린 의존성 당뇨병, 다발성 경화, 실험적 자가면역성 뇌척수염 (experimental autoimmune encephalomyelitis), 류마티스 관절염, 실험적 자가면역 관절염, 중증 근무력증, 갑상선염, 유베오레티니티스(uveoretinitis)의 실험적 형태, 하쉬모토 갑상선염, 1차 점액수종, 갑상선 중독증, 악성빈혈, 자가면역 위축성 위염, 애디슨병, 조기폐경, 남성불임, 연소자형 당뇨, 굿파스튜어 증후군, 심상성천포창, 수포성류천포창, 교감

성 안염, 파코제닉 포도막염 (phacogenic uveitis), 자가면역 용혈성 빈혈, 특발성 백혈구 감소증, 1차 담즙성 간경변증, 활성의 만성간염 Hbs-ve, 특발성 경변, 궤양성 대장염, 쇼그렌 증후군, 강피증, 베게너육아종증, 다발성 근염, 다발성 피부염,원반 LE, 전신 홍반성 루푸스(SLE) 또는 연결 조직 질환.

[0176] **실시예**

[0177] 이하에서는 본 발명을 수행하기 위한 특정 구체예들의 예를 기술한다. 본 실시예들은 예시적 목적을 이해서만 제공되며 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 의도는 없다. 사용된 수들(예컨대, 양, 온도 등)에 대해 정확성을 담보하기 위해 노력했지만, 일부 실험적 오류나 편차들은 물론 허용되어야 한다.

[0178] 본 발명의 실시는 다른 지시가 없는 한 종래의 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학 방법들이 당업계의 기술 범위 내에서 이용될 것이다. 그러한 기술들은 문헌에 잘 설명되어 있다. 예컨대, T.E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook, et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd Edition, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey and Sundberg *Advanced Organic Chemistry 3rd Ed.* (Plenum Press) Vols A and B(1992)를 들 수 있다.

[0179] **실시예 1: RNase-Ig 융합 유전자의 제조**

[0180] 쥐의 RNase 1이 EST 라이브러리로부터 전장 cDNA로서 증폭되었다(Dr. C. Raine으로부터 수득, Albert Einstein School of Medicine, Bronx, NY). 상기 박사는 MTA 없이 본 발명자들의 실험실에 클론을 보내주었다. 사용된 시퀀스 특이적 5' 및 3' 프라이머는 공개된 시퀀스로부터 얻었다. 상기 클론의 시퀀스는 시퀀싱 분석으로 확인하였다. Genebank 기탁 번호(accession number)는 NCBI geneID 19752이었다. 전장 인간 RNase 1은 인간 췌장 총 RNA로부터 유래된 랜덤 프라임된 그리고 올리고 Dt 프라임된 cDNA로부터 분리하였다(Ambion/Applied Biosystems, Austin, TX).

[0181] 일단 전장 클론이 분리되면 마우스 IgG2a (서열번호:114) 또는 인간 IgG1 (서열번호:110) Fc 도메인을 갖는 융합 유전자를 형성하기 위해 프라이머들을 설계하였다. Fc 꼬리의 아미노 말단에서 융합된 5' 시퀀스를 위해 두 개의 다른 프라이머들을 설계하였다. 이미 클론되고 다른 발현 연구에서 사용되었던 인간 VKIII 리더 펩티드에 RNase를 융합시키기 위해 첫번째 프라이머는 마우스(또는 인간) RNase 유래의 원래의 (네이티브) 리더 펩티드를 통합한 것인 반면, 두번째 프라이머는 AgeI 부위를 예측된 신호 펩티드 절단 부위에서 RNase의 아미노 말단에 부착시킨 것이다. 쥐의 RNase를 위한 첫번째 프라이머의 시퀀스는 다음과 같다:

[0182] mribNL5'

[0183] 30mer (네이티브 리더와 HindIII+Kozak를 갖는 RNase 5')

[0184] gTT AAg CTT gCC ACC ATg ggT CTg gAg AAg TCC CTC ATT CTg-3' (서열번호:1)

[0185] 두번째 프라이머는 RNase의 5' 말단에서, 예측된 리더 펩티드 절단 부위 또는 그 근처에서 기존의 리더 시퀀스와 성숙한 시퀀스 사이에 유전자 융합 연결지점(junction)을 형성한다.

[0186] 27mer (RNase 5' 성숙 시퀀스(리더 없음, AgeI 부위 가짐)

[0187] 5'-gAT ACC ACC ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg TTT CAg-3' (서열번호:2)

[0188] RNase의 카르복시 말단 및 Fc 꼬리의 아미노 말단에서 쥐의 IgG2a에 융합시키기 위한 3'프라이머 시퀀스는 다음과 같다:

[0189] mrib3NH2

[0190] 28mer (mIgG2a로의 융합을 위한 XhoI 부위를 갖는 RNase 3' 말단).

[0191] 5'-ggC TCg AgC ACA gTA gCA TCA AAg tGG ACT ggT ACg TAg g-3' (서열번호:3)

[0192] -Ig-RNase 융합 유전자를 제조하기 위해 두개의 올리고를 더 설계하였다. 여기서, -Ig 꼬리는 RNase 효소 도메인에 대한 아미노 말단이다.

[0193] mrib5X

[0194] Fc 도메인의 카르복시 말단에 융합하기 위한 XbaI 부위 및 링커 aa를 갖는 36mer RNase 5' 말단.

[0195] 5'-AAA TCT AgA CCT CAA CCA ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg TTT CAg-3' (서열번호:4)

[0196] mrib3X

[0197] Fc 도메인의 카르복시 말단에 융합하기 위한 XbaI 부위와 두개의 중지 코돈을 갖는 31mer RNase 3'.

[0198] 5'-TCT AgA CTA TCA CAC AgT AgC ATC AAA gTg gAC Tgg TAC gTA g-3' (서열번호:5)

[0199] **실시예 2: 하이브리도마를 발현시키는 모노클로날 항체로부터 안티-RNA 또는 안티-DNA scFvs의 분리**

[0200] H564로 지정된 안티-RNA 하이브리도마를 사용하여 RNA를 위한 특이적 V 영역을 분리하였다. 수거하기 전에 H564 안티-RNA 하이브리도마 세포를 수 일동안 글루타민, 피루베이트, DMEM 비필수 아미노산 및 페니실린-스트렙토마이신으로 보충된 RPMI-1640 배지(Invitrogen/Life Technologies, Gaithersburg, Md.)에서 대수 상 성장 (log phase growth)에서 유지하였다. 상기 배양 배지로부터 원심분리에 의해 세포를 펠렛으로 얻고 $2x10^7$ 개 세포를 RNA 제조를 위해 사용하였다. QIAGEN RNAeasy 키트 (Valencia, Calif.) 총 RNA 분리 키트 및 QIAGEN QIAshredder를 이용하여 상기 키트에 동봉된 제조업자의 지시서에 따라 하이브리도마 세포로부터 RNA를 분리하였다. 4 마이크로그램(4 μg)의 총 RNA를 주형으로 사용하여 역전사에 의해 cDNA를 제조하였다. 상기 RNA, 300 ng의 랜덤 프라이머 및 500 ng Oligo dT (12-18), 및 1 μl 25 mM dNTPs 를 조합하여 효소 첨가 전 5분 동안 80℃ 에서 변성(denatured) 시켰다. 효소가 제공된 0.1 M DTT 및 5배 제 2 가닥 버퍼(5.times.second strand buffer)의 존재 하에 RNA와 프라이머 혼합물의 조합에 Superscript III 역전사효소(Invitrogen, Life Technologies)를 총 부피 25 μl의 양으로 첨가하였다. 역전사 반응을 50℃ 에서 1시간동안 진행시켰다.

[0201] 상기 역전사 반응에서 제조된 cDNA를 제조업자의 지시에 따라 QIAquick PCR 정제 키트(QIAGEN, Valencia CA)로 정제하고 터미널 트랜스퍼라제(terminal transferase) (Invitrogen, Carlsbad, CA)를 이용하여 폴리-G 시퀀스로 테일링(tailing) 시켰다. 테일링된 cDNA를 QIAquick PCR 정제로 정제시키고 상기 키트와 함께 제공된 30ul 용출 버퍼(EB 버퍼)에서 용출시켰다. 폴리-C 도메인을 포함한 앵커-꼬리 5' 프라이머 (anchor-tail 5' primer) 및 불변 영역 특이적, 축퇴 3' 프라이머 (constant region specific, degenerate 3' primers) 와 함께 2 마이크로리터의 테일링된 cDNA를 주형으로 사용하여, H564 항체의 라이트 및 헤비 체인을 위한 가변 영역을 PCR로 증폭시켰다. 상기 두 가변 체인은 제한 효소 부위를 갖도록 설계되어 증폭 및 제한효소 분해 후의 두 V 영역을 링커 시퀀스에 라이게이션시키는 쓰리 웨이 라이게이션(three way ligation)에 의해 scFv가 조립되도록 하였다.

[0202] 상기 분자의 두 반쪽을 코딩하는 중첩 프라이머 (overlapping primers) 를 이용하여 중첩 연장 PCR (overlap extension PCR) 에 의한 상기 링커 시퀀스의 증폭에 의해 두 V 영역 사이에 삽입될 (gly4ser)4 펩티드 링커를 통합시켰다. PCR 단편들을 아가로스 젤 전기영동에 의해 분리하였는데, 단편들을 젤로부터 적절한 밴드를 자르고 QIAquick gel extraction kits (QIAGEN, Valencia, CA)를 이용하여 증폭된 DNA를 정제함으로써 분리하였다. H564 하이브리도마로부터 유래된 scFv 유도체를 더 큰 -Ig 융합 유전자의 각 엔드에 부착될 수 있는 VH-링커-VL 융합 유전자들 (VH-linker-VL fusion genes)로서 조립하였다. V.서브.H 도메인(V.sub.H domain)은 리더 펩티드 없이 증폭되었지만, V.서브.L (V.sub.L)에 융합하기 위한 5' AgeI 제한 부위 및 링커 도메인에 융합하기 위해 3' 엔드에 BglII 제한 부위를 포함하였다.

[0203] scFv HindIII-XhoI 단편을 인간 IgG1 힌지, CH2, 및 CH3 영역을 포함하는 pDG 로 삽입함으로써 scFv-Ig를 조립하였고, 이는 제한효소인 HindIII 및 XhoI로 분해시켰다. 라이게이션 후 라이게이션 산물들을 DH5-알파 박테리아(DH5-alpha bacteria)로 형질전환시켰다. PE 9700 써모싸이클러(thermocycler) 상에서 25-사이클 프로그램을 이용하여 96℃에서 10초간 변성 (denaturing) 시키고, 50℃에서 30초간 어닐링(annealing) 시키고 72℃에서 4분간 익스텐딩(extending) 시킴으로써 scFv-Ig cDNA를 사이클 시퀀싱(cycle sequencing) 시켰다. 시퀀싱 프라이머는 IgG 불변 영역 부분(IgG constant region portion)에서 CH2 도메인 인간에 어닐링된 내부 프라이머 (internal primer) 및 pDG 정방향 및 역방향 프라이머(pDG forward and reverse primers)이었다. 시퀀싱 반응은 Big Dye Terminator Ready Sequencing Mix v3.1 (PE-Applied Biosystems, Foster City, Calif.)를 이용하

여 제조업자의 지시서에 따라 수행하였다. 샘플들을 이어서 Autoseq G25 columns (GE Healthcare)를 이용하여 정제하였고 용출물 (eluates) 들을 Savant 진공 건조기(Savant vacuum dryer)를 이용하여 건조시키고 Template Suppression Reagent (PE-ABI)에서 변성시키고, ABI 310 Genetic Analyzer (PE-Applied Biosystems) 상에서 분석하였다. 시퀀스는 Vector Nti version 10.0 (Informax/Invitrogen, North Bethesda, Md.)를 이용하여 편집, 번역 및 분석하였다.

[0204] 인간 RNaseI-hIgG1 (서열번호:125-127) 융합 유전자의 제조

[0205] Ambion/Applied Biosystems (Austin, TX)로부터 얻은 인간 췌장 총 RNA로부터 PCR 증폭에 의해 Human RNase1 (서열번호:113)를 분리하였다. 4 마이크로그램(4 μg)의 총 RNA를 주형으로 사용하여 역전사에 의해 cDNA를 제조하였다. 상기 RNA, 300 ng의 랜덤 프라이머 및 500 ng Oligo dT (12-18), 및 1 μl 25 mM dNTPs 를 조합하여 효소 첨가 전 5분 동안 80℃ 에서 변성(denatured) 시켰다. 효소가 제공된 0.1 M DTT 및 제 2 가닥 버퍼(second strand buffer)의 존재 하에 RNA와 프라이머 혼합물의 조합에 Superscript III 역전사효소(Invitrogen, Life Technologies)를 총 부피 25 μl의 양으로 첨가하였다. 역전사 반응을 50℃ 에서 1시간동안 진행시켰다. QIAquick PCR 정제 컬럼(purification columns)으로 반응액을 더 정제시키고 PCR 반응에 사용하기 전에 40마이크로리터의 EB 버퍼에 cDNA를 용출시켰다. 2 마이크로리터의 cDNA 용출물(elute)을 인간 RNase 1에 특이적인 50pmol의 5' 및 3' 프라이머를 함유한 PCR 반응물에 첨가하고, 45 마이크로리터의 PCR 고충실도 수퍼믹스(PCR high fidelity supermix) (Invitrogen, Carlsbad, CA)를 0.2ml의 PCR 반응 튜브에 첨가하였다. PCR 반응은 C1000 써모싸이클러(BioRad, Hercules CA)를 이용하여 수행하였다. 반응은 95℃에서 2분간 수행되는 초기 변성 단계 (initial denaturation step) 후 94℃에서 30초간 변성, 50℃에서 30초간의 어닐링 및 68℃에서 1분 간의 익스텐션 단계를 갖는 34 사이클 후, 72℃에서 최종 4분간의 익스텐션을 포함하였다. 일단 야생형 꼬리가 분리되면 단편들은 pCR2.1 벡터 안으로 TOPO 클로닝되었다; QIAGEN 스핀 플라스미드 미니프렙 키트(QIAGEN spin plasmid miniprep kits)를 이용하여 제조업자의 지시서에 따라 제조된 DNA. 플라스미드 DNA는 ABI Dye Terminator v3.1 ready reaction mix를 이용하여 제조업자의 지시서에 따라 시퀀싱하였다.

[0206] **실시예 3: 인간 및 마우스 -Fc 도메인의 분리 및 코딩 시퀀스로 돌연변이의 도입**

[0207] 마우스 (서열번호:114) 및 인간-Fc 도메인(서열번호:110) 분리를 위해, 마우스 또는 인간 조직으로부터 다음과 같이 RNA를 유도하였다. 마우스의 비장(spleen)으로부터 RPMI 배양 배지에서 단일 세포 서스펜션 (single cell suspension)을 제조하였다. 그 대안으로, Lymphocyte Separation Media (LSM) Organon Teknika (Durham, NC)를 이용하여 신선한 전혈로부터 인간 PBMC를 분리하고, 제조업자의 지시에 따라 연막(buffy coats)을 수거하고 사용 전에 PBS에서 세포를 3회 세척하였다. 상기 배양 배지로부터 원심분리에 의해 세포를 펠렛으로 얻고 $2x10^7$ 개 세포를 RNA 제조를 위해 사용하였다. QIAGEN RNAeasy 키트 (Valencia, Calif.) 총 RNA 분리 키트 및 QIAGEN QIAshredder를 이용하여 상기 키트에 동봉된 제조업자의 지시서에 따라 세포로부터 RNA를 분리하였다. 4 마이크로그램(4 μg)의 총 RNA를 주형으로 사용하여 역전사에 의해 cDNA를 제조하였다. 상기 RNA, 300 ng의 랜덤 프라이머 및 500 ng Oligo dT (12-18), 및 1 μl의 25 mM dNTPs 를 조합하여 효소 첨가 전 5분 동안 80℃ 에서 변성(denatured) 시켰다. 효소가 제공된 0.1 M DTT 및 제 2 가닥 버퍼(second strand buffer)의 존재 하에 RNA와 프라이머 혼합물의 조합에 Superscript III 역전사효소(Invitrogen, Life Technologies)를 총 부피 25 μl의 양으로 첨가하였다. 역전사 반응을 50℃ 에서 1시간동안 진행시켰다. cDNA를 QIAquick (QIAGEN) PCR 정제 컬럼을 이용하여 제조업자의 지시에 따라 정제하고 PCR 반응에서 사용하기 전에 40마이크로리터의 EB 버퍼에서 용출시켰다.

[0208] 야생형 마우스 및 인간 -Fc 도메인을 상기 기재된 cDNA를 주형으로 사용하여 PCR 증폭에 의해 분리하였다. 야생형 시퀀스의 초기 증폭을 위해 하기 프라이머들이 사용되었지만 힌지(hinge) 도메인에 원하는 돌연변이 변화를 도입하였다:

[0209] mahIgG1CH2M: 47 mer

[0210] 5'-tgtccaccgtgtccagcacctgaactcctgggtggatcgtcagtcttcc-3' (서열번호:6)

[0211] hIgG1-5scc: 49 mer

[0212] 5'-agatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgt-3' (서열번호:7)

[0213] mahIgG1S: 51 mer

[0214] 5'-tctagattatcatttacccggagacagagagaggctcttctgcgtgtagtg-3' (서열번호:8)

[0215] muIgG2aCH2: 58mer

[0216] 5'-cctccatgcaaatgcccagcacctaacctcttgggtggatcatccgtcttcatcttcc-3' (서열번호:9)

[0217] mIgG2a-5scc: 47mer

[0218] 5'-gaagatctcgagcccagaggtcccacaatcaagccctctcctcca-3' (서열번호:10)

[0219] mIgG2a3S: 48mer

[0220] 5'-gtttctagattatcatttacccggagtccgagagaagctcttagtcgt-3' (서열번호:11)

[0221] PCR 반응은 C1000 써모싸이클러(BioRad, Hercules CA) 또는 Eppendorf 써멀 싸이클러(ThermoFisher Scientific, Houston TX)를 이용하여 수행하였다. 반응은 95℃에서 2분간 수행되는 초기 변성 단계 (initial denaturation step) 후 94℃에서 30초간 변성, 50℃에서 30초간의 어닐링 및 72℃에서 1분 간의 익스텐션 단계를 갖는 34 사이클 후, 72℃에서 최종 4분간의 익스텐션을 포함하였다. 일단 야생형 꼬리가 분리되면 단편들은, QIAGEN 스핀 플라스미드 미니프렙 키트(QIAGEN spin plasmid miniprep kits)를 이용하여 제조업자의 지시서에 따라 제조된 DNA와 플라스미드 DNA는 ABI Dye Terminator v3.1 ready reaction mix를 이용하여 제조업자의 지시서에 따라 시퀀싱한 클론들인 pCR2.1 벡터 안으로 TOPO 클로닝되었다.

[0222] 마우스 IgG2a 또는 인간 -IgG1을 위한 코딩 시퀀스에서 원하는 위치에 돌연변이를 도입하기 위해 중첩 익스텐션 PCR (overlap extension PCRs)에서 주형으로서 올바른(correct) 클론들 유래의 DNA를 사용하였다. PCR 반응은 주형으로서 전장 야생형 클론(1마이크로리터)을 사용하여 원하는 돌연변이 부위까지의 -Fc 도메인의 PCR 각 부분에 대한 5' 및 3' 프라이머로서 각 방향으로부터 원하는 돌연변이를 포함하는 프라이머 50 pmol, 및 PCR 고충실도(hi fidelity) Supermix (Invitrogen, Carlsbad CA)를 사용하여 50 마이크로리터 반응 부피에서 짧은 증폭 사이클을 이용하여 셋업하였다. 중첩 PCR 돌연변이유발 (overlapping PCR mutagenesis)의 예로서 인간 -IgG1에 P331S 돌연변이를 도입하기 위한 프라이머 조합은 다음과 같았다:

[0223] 주형으로서 상기 전장 야생형 클론을 사용하여 5'서브단편을 증폭시켰다. 상기 5' 프라이머는 hIgG1-5scc: 5'-agatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgt-3' (서열번호:12)인 반면, 상기 3' 프라이머는 P331AS: 5'-gttttctcgatggaggctgggagggctttgttggagacc-3' (서열번호:13)이었다. 주형으로서 상기 전장 야생형 클론을 이용하여 3' 서브단편들을 증폭시켰다. 상기 5' 프라이머는 P331S: 5'aaggtctccaacaaagccctcccagcctccatcgagaaaacaatctcc-3' (서열번호:14)인 반면, 상기 3' 프라이머는 mahIgG1S: 5'-tctagattatcatttacccggagacagagagaggctcttctgcgtgtagtg-3' (서열번호:15)이었다.

[0224] 일단 서브단편들이 증폭되고 아가로스 젤 전기영동으로 분리되면, 제조업자의 지시에 따라 QIAquick 젤 정제 컬럼으로 정제하고 30 마이크로리터의 EB 버퍼에서 용출시켰다. 그 다음에 새로운 반응들에서 중첩 주형으로서 상기 두 서브단편들을 가지고 두 라운드의 PCR을 수행하였다. 싸이클러를 중지하고 5' (hIgG1-5scc, 상기 참조) 및 3' (mahIgG1S, 상기 참조) 플랭킹 프라이머(flanking primers)들을 반응들에 첨가시켰다(각각 50 pmol). 그런 다음에 상기 야생형 분자에 대해 기재한 조건 하에서 PCR 증폭을 34 사이클 수행하였다. 전장 단편들을 젤 전기영동으로 분리하고 시퀀스 분석을 위해 pCR2.1 벡터 안으로 TOPO 클론하였다. 그 다음 올바른(correct) 시퀀스를 갖는 클론들 유래 단편들을 본 명세서에 개시된 다른 하이브리드 뉴클레아제 분자들을 생성하기 위해 발현 벡터로 서브클론시켰다.

[0225] **실시예 4: RNAse-Ig (서열번호 124, 125, 126,127, 174 (뉴클레오티드) 또는 160, 161, 162,163, 175 (아미노산)), DNAse-Ig (서열번호: 118, 119,120,121,122,123, 186 (뉴클레오티드) 또는 서열번호 154, 155, 156, 157, 158, 159, 187 (아미노산)), 다중-서브유닛 Ig 융합 구조체 (서열번호: 115, 116, 117, 172, 176, 178, 180 (뉴클레오티드) 또는 서열번호 151 152, 153, 173, 177, 179, 181 (아미노산)), 및 H564 scFv-Ig 융합 단백질의 안정한 CHO 세포주(Stable CHO Cell Lines)에서의 발현.**

[0226] 본 실시예는 본 명세서에 개시된 다른 -Ig 융합 유전자들의 진핵세포주에서의 발현 및 SDS-PAGE 및 IgG 샌드위치 ELISA에 의한 발현 융합 단백질들의 특징분석을 설명한다.

[0227] 올바른 시퀀스를 갖는 -Ig 융합 유전자 단편들을 포유동물 발현 벡터인 pDG 안으로 삽입하고 양성 클론의 DNA를 QIAGEN 플라스미드 제조 키트 (QIAGEN, Valencia, Calif.)를 이용하여 증폭시켰다. 그런 다음 재조합 플라스미드 DNA(100 μg)를 AscI로 효소분해하여 비필수 영역에서 선형화하고 페놀 추출로 정제하고 조직 배양 배지 Excell 302 (Catalog #14312-79P, JRH Biosciences, Lenexa, Kans./SAFC)에서 재현탁시켰다. 트랜스펙션을 위한 세포인 CHO DG44 세포들을 대수 성장으로 유지시키고 각 트렌스펙션 반응에 대해 10^7 개 세포를 수거하였다. 선형화된 DNA를 전기 영동을 위해 총 부피 0.8ml로 CHO 세포에 첨가하였다.

[0228] CMV 프로모터의 조절 하에 RNase-Ig cDNA 를 포함한 선별 및 증폭 가능한(selectable, amplifiable) 플라스미드 pDG을 Chinese Hamster Ovary (CHO) 세포 안으로 전기천공(electroporation) 시킴으로써 -Ig 융합 단백질의 안정한 생산을 수행하였다. 상기 pDG 벡터는 플라스미드에 대한 선별 압력을 증가시키기 위해 감쇠된 (attenuated) 프로모터를 갖는 DHFR 선별 마커 (selectable marker) 를 코딩하는 pcDNA3의 변형 버전이다. 플라스미드 DNA는 Qiagen maxiprep kits를 사용하여 제조하였고 정제된 플라스미드는 페놀 추출 및 에탄올 침전 전에 유니크한 (unique) AscI 부위에서 선형화시켰다. 연어 정자 DNA (Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo.)를 운반체 DNA로서 첨가하고 각각 100 μg의 플라스미드와 운반체 DNA를 사용하여 전기천공에 의해 10^7 개 CHO DG44 세포를 트랜스펙션시켰다. 세포들을, 글루타민 (4 mM), 피루베이트, 재조합 인슐린, 페니실린-스트렙토마이신 및 2xDMEM 비필수 아미노산을 함유한 E xcell 302 배지 (JRH Biosciences) (모두 Life Technologies, Gaithersburg, Md.로부터 얻음), (이하, "Excell 302 complete" 배지로 지칭함)에서 대수 상 (logarithmic phase) 까지 성장시켰다. 트랜스펙션되지 않은 세포들을 위한 배지 또한 HT (하이포잔씬 (hypoxanthine) 및 씨미딘 (hymidine)의 100x 용액으로부터 희석된) (Invitrogen/Life Technologies)를 포함하였다. 선별 하의 트랜스펙션을 위한 배지는 선별 제제 (selective agent)로서 50 nM 내지 1 mM에 걸친 다양한 농도의 메토트렉세이트 (methotrexate (Sigma-Aldrich)를 포함하였다. 전기천공은 280 볼트(volts), 950 마이크로패럿(microfarads)에서 수행하였다. 트랜스펙션된 세포는 비-선별 배지에서 하룻밤동안 회수되도록 한 후 125세포/웰 내지 2000 세포/웰의 다양한 일련의 희석농도로 96웰 편평 바닥 플레이트(Costar)에서 선별적 플레이팅을 하였다. 세포 클로닝을 위한 배양 배지는 50nMm 메토트렉세이트를 함유한 Excell 302 complete이었다. 일단 클론의 결과물 (outgrowth)이 충분하면, 마스터 웰로부터의 배양 상청물의 연속 희석액을 -Ig 융합 단백질 발현에 대해 -IgG 샌드위치 ELISA를 이용하여 스크리닝하였다. 간단하게, NUNC 이뮬론(immulon) II 플레이트를 7.5 microgram/ml의 PBS 중의 F(ab'2) 염소 안티-마우스 IgG (KPL Labs, Gaithersburg, MD) 로 하룻밤동안 4℃에서 코팅하였다. 플레이트들을 PBS/3% BSA 중에서 블록킹시키고 배양 상청물의 연속 희석액을 실온에서 2-3시간동안 인큐베이션시켰다. 플레이트들을 PBS/0.05 % Tween 20에서 3회 세척하고 각각 PBS/1.0% BSA 중에서 1:3500의 비율로 혼합된 겨자무과산화효소 (horseradish peroxidase) 컨쥬게이션된 F(ab'2)염소 안티-마우스 IgG2a (Southern Biotechnologies) 및 염소 안티-마우스 IgG (KPL)를 가지고 실온에서 1-2시간동안 인큐베이션시켰다. 플레이트들을 PBS/0.05% Tween 20 중에서 4회 세척하고 SureBlue Reserve, TMB 기질(substrate) (KPL Labs, Gaithersburg, MD)을 가지고 결합을 검출하였다. 반응은 동일한 부피의 1N HCl를 첨가하여 중지시켰고 플레이트를 Spectramax Pro plate reader (Microdevices, Sunnyvale CA) 상에서 450nM에서 판독하였다. 융합 단백질 생산 스케일을 키우고 동결시키기 위한 적절한 수의 세포를 제공하기 위해, 가장 높은 융합 단백질 생산을 보인 클론들을 T25 및 그 다음에 T75 플라스크들로 확장시켰다. 생산 레벨은 네 개의 가장 좋은 클론들로부터 메토트렉세이트 함유 배양 배지에서의 점진적 증폭에 의해 배양액 내에서 더욱 증가시켰다. 각각의 세포의 연속적 계대 (successive passage)에서 Excell 302 complete 배지는 증가된 농도의 메토트렉세이트를 포함하여 DHFR 플라스미드를 증폭시킨 세포들만 생존할 수 있도록 하였다. RNaseIg CHO 트랜스펙션체(transfectants)로부터의 가장 적게 증폭된 4개의 마스터 웰의 생산 레벨은 30-50 micrograms/ml 배양물이었다. 증폭된 배양물은 현재 생산 레벨을 결정하기 위해 분석 중이다.

[0229] RNase-Ig을 발현하는 CHO 세포들로부터 상청물을 수거하고 filtered through 0.2 μm PES 익스프레스 필터 (express filters) (Nalgene, Rochester, N.Y.)를 통해 여과하고 Protein A-아가로스 (IPA 300 교차결합된 아가로스) 컬럼 (Repligen, Needham, Mass.) 상에서 통과시켰다. 상기 컬럼을 컬럼 세척 버퍼(90mM Tris-Base, 150mM NaCl, 0.05% sodium azide, pH 8.7)로 세척하고 결합된 단백질을 0.1 M, pH 3.0의 시트레이트 버퍼로 용출시켰다. 분획물들을 수거하여 단백질 농도를 Nanodrop (Wilmington DE) 마이크로샘플 분광광도계(microsample spectrophotometer)를 사용하여 280nM 에서 측정하였다. 0.1 M, pH 3.0의 시트레이트 버퍼를 블랭크 결정으로 하였다. 융합 단백질을 함유한 분획들을 모아서 센트리콘 농축기(centricon concentrators)를 이용하여 PBS 중

에서의 연속 스핀으로 버퍼 교환을 수행한 다음 0.2 μm 필터 장치를 통해 여과하여 엔도톡신 오염 가능성을 감소시켰다. Vector Nti Version 10.0 Software package (Informax, North Bethesda, Md.)에서 단백질 분석 툴을 이용하여 1.05의 소광계수를 결정하고 온라인 ExPasy 단백질 분석 툴(online ExPasy protein analysis tools)로부터 절단 부위를 예측하였다.

[0230] **실시예 5: RNaseIg 융합 단백질의 SDS-PAGE 분석**

[0231] 정제된 RNase-Ig (서열번호:115)를 SDS-폴리아크릴아마이드젤 상에서 전기영동에 의해 분석하였다. 융합 단백질 샘플을 SDS 샘플 버퍼에서 이황화결합의 환원(reduction)과 함께 및 환원 없이 끓이고 SDS 10% Tris-BIS 젤 (Catalog #NP0301, Novex, Carlsbad, Calif.)에 가하였다. 각 정제된 단백질 5 마이크로그램을 젤 상에 로딩하였다. 단백질들을 쿠마시에 블루 염색 (Coomassie Blue staining) (Pierce Gel Code Blue Stain Reagent, Catalog #24590, Pierce, Rockford, Ill.)하고 증류수로 탈색함으로써 전기 영동 후에 가시화시켰다. 분자량 마커를 동일 젤 상에 포함시켰다 (Kaleidoscope Prestained Standards, Catalog #161-0324, Bio-Rad, Hercules, Calif). 다른 샘플들은 하기와 같이 운전하였다: 5% 2-mercaptoethanol과 함께 그리고 그것 없이 샘플링 버퍼 (62.5mM Tris-HCl, pH6.8, 2%SDS,10% 글리세롤, 0.01% 브로모페놀 블루) 중의 Rnase-Ig 융합 단백질을 4-12% 프리-캐스트(pre-cast) 젤 (Bio-RAD) 상에 로딩하였다. 젤은 염료가 젤에 흘러 넘칠 때 까지 100볼트로 운전하였다. 젤은 실온에서 하룻밤동안 GelCode Blue (Thermo scientific) 중에서 염색하고 물로 세척하였다.

[0232] 도 3은 마우스 IgG와 비교한 RNase-Ig 융합 단백질을 나타낸다. Protein A 세파로스의 결합 및 세파로스로부터의 용출에 의해 상청물의 트랜스펙션된 CHO 세포로부터 Rnase-Ig를 정제하였다. 상기 SDS-PAGE 젤은 Rnase-Ig가 환원시 대략 50 kDa, 비환원시 대략 110 kDa임을 나타낸다.

[0233] **실시예 6: 마우스 혈청에서 RNase-Ig의 검출**

[0234] SRED 분석법

[0235] 증류수를 가지고 2% 아가로스 젤을 제조하였다. Poly-IC (Sigma)를 3 mg/ml로 증류수에 용해시키고 젤 플레이트를 다음과 같이 제조하였다: 1.5 ml의 반응 버퍼(0.2M Tris-HCl pH 7.0, 40mM EDTA 및 0.1 mg/ml 에티디움 브로마이드), 1 ml의 Poly-IC 및 0.5 ml의 물을 튜브 안에 위치시키고 50℃에서 5분간 유지시켰다. 3 ml 의 아가로스(50℃에서 보관된)를 상기 튜브에 첨가하였다. 상기 혼합물을 즉시 글래스 플레이트 상에 부었다. 샘플링 웰을 젤 부위에서 펀치(punch)하였다. 2 μl의 각 혈청 샘플들을 웰에 로딩하고 젤을 축축한 챔버 내에서 37℃에서 4 시간동안 인큐베이션시켰다. 그런 다음 상기 젤을 버퍼 (20 mM sodium acetate pH5.2, 20mg/ml ethidium bromide) 중에서 30분간 빙상 (on ice) 인큐베이션시키고 UV 하에서 판독하였다.

[0236] 도 4는 Rnase-Ig 융합 단백질(서열번호:150) (단백질 A 세파로스의 결합 및 용출에 의해 트랜스펙션된 COS 세포의 상청물로부터 본 실험에서 정제된)을 세 마리의 마우스(410, 413, 및 418)에 정맥내 주사한 후 RNase 활성을 측정한 것이다. 표준(standard)은 맨 윗줄에서 사용되었다. 2주 후 마우스 410 (화살표를 보라)에 대해 이차 주사를 한 것을 주목하라. 세 마우스 각각으로부터 얻은 2μl 혈청을 0.5mg/ml poly-C를 함유한 1% 아가로스 젤 상에 로딩하였다. 상기 젤을 습한 챔버 내에서 37℃에서 4시간 동안 인큐베이션시킨 다음 20mM 소디움 아세테이트 및 20ug/ml 에티디움 브로마이드를 함유한 버퍼 중에 30분간 함침시켰다. RNase 활성은 중심 웰 주변의 크기 및 강도에 의해 반영된다. 상기 데이터는 RNase-Ig 융합 단백질이 마우스 혈청에서 확장된 반감기를 갖는다는 것을 보여준다.

[0237] **실시예 7: 마우스 혈청에서 RNA 특이적 항체를 측정하기 위한 안티-RNA ELISA의 사용**

[0238] 96-웰 플레이트(Nunc, Thermal fisher scientific)를 50 μg/ml 의 Poly-L-Lysine (Sigma)로 하룻밤동안 코팅하였다. 0.05% Tween을 함유한 PBS로 5회 세척한 후, 상기 플레이트를 PBS 중의 10 μg/ml 의 효모 RNA로 4℃에서 하룻밤동안 코팅하였다. 5회 세척 후 1% BSA를 함유한 PBS로 실온에서 2시간동안 상기 플레이트를 블록킹

시켰다. 1:50으로 희석된 혈청 샘플을 상기 플레이트에 첨가하고 4℃에서 하룻밤동안 인큐베이션시켰다. 표준으로서 Hybridoma H564 (anti-RNA) 배양 배지를 사용하였는데, 1:300에서 시작하여 2배 연속 희석액(two-fold serial dilutions)으로 사용하였다. 검출 항체는 알칼라인 포스파타제와 컨쥬게이션된 안티-마우스 IgG(Jackson Lab)이었고, 1:5000으로 실온에서 1시간동안 상기 플레이트에 첨가하였다. 포스파타제 기질(Sigma)을 전개 버퍼(developing buffer) (ThermoFisher Scientific) 중에 용해시키고 50μl/웰로 플레이트에 첨가하였다. 샘플들을 Spectramax Plus 플레이트 리더(Microdevices, Sunnyvale, CA)를 이용하여 405nm에서 판독하였다.

[0239] 도 5는 RNase-Ig 융합 단백질 (서열번호:150)의 정맥내 주사 전 및 후의 마우스 410로부터의 안티-RNA Antibody ELISA 역가(titer)의 결과를 나타낸다. 미리 코팅된(pre-coated) Poly-L-lysine (50μg/ml) 플레이트를 10ug/ml 효모 RNA로 코팅하였다. 혈청(1:50)을 상기 플레이트 상에 로딩하고 4℃에서 하룻밤동안 인큐베이션시켰다. 검출 항체는 1:5000으로 실온에서 1시간동안 안티-마우스 IgG-알칼라인 포스파타제(Jackson Labs)이었고, 포스파타제 기질을 첨가하고 405nm에서 판독하였다. 상기 데이터는 Rnase-Ig 주사가 3주에 걸쳐 계속된 안티-RNA 항체의 역가의 감소를 유발했음을 나타낸다.

[0240] 도 6은 3주 이내의 RNase-Ig fusion protein (서열번호:150) 주사 전 및 후의 마우스 413으로부터의 안티-RNA Antibody ELISA 역가의 결과를 나타낸다. 실험은 마우스 410에 대해 상기 기재된 바와 같이 수행하였다. 안티-RNA 항체의 역가는 Rnase-Ig 주입 후에 감소되었다.

[0241] **실시예 8: 인간 PBMC에 의한 IFN-알파 생산은 인비트로에서 배지에 RNaseIg를 첨가하는 것에 의해 저해됨.**

[0242] RNase-Ig (서열번호:150)를 첨가하면, SLE 환자의 혈청 (J11)과 핵 추출물(nuclear extract) (NE)로부터 형성된 면역 복합체를 사용하여 자극시킨 인간 말초 혈액 단핵 세포 유래의 인터페론- α의 유도가 없어진다. 간단하게, ELISA 플레이트를 50 마이크로리터의 1:2500 포획(capture) 항체 (안티-IFN 알파, PBL 21112-1, Piscataway, NJ)로 코팅하고 하룻밤동안 4℃에서 인큐베이션시켰다. 상기 플레이트들을 PBS/0.05% Tween 20으로 세척하고, PBS/1% BSA에서 2 시간동안 실온에서 블록킹시키고 PBS/0.05% Tween-20으로 세척하고 , IFN-alpha 표준 희석액 또는 혈청 샘플의 연속 희석액으로 인큐베이션시키고 실온에서 2시간동안 인큐베이션시켰다. 플레이트들을 세척하고 PBS/1% BSA 중의 1:2000 검출 항체(PBL 31101-2, Piscataway, NJ)로 인큐베이션시켰다. 플레이트들을 PBS/0.05% Tween-20 중에서 세척하고 PBS/1% BSA 중에서 1:12,000으로 50 마이크로리터의 당나귀 안티-토끼 HRP (Jackson Immunoresearch, Westgrove, PA) 로 인큐베이션시켰다. TMB 기질 첨가 전에 플레이트들을 5회 세척하였다. 1/2 부피의 2N H2SO4를 첨가함으로써 반응을 중지시키고, Spectramax Pro plate reader (MicroDevices, Sunnyvale, CA) 상에서 450 nm에서 샘플들을 판독하였다. 그 결과는 도 7에 나타나 있다. 도 7은 RNase-Ig 를 첨가하면, SLE 환자의 혈청 (J11)와 핵 추출물(nuclear extract) (NE)로부터 형성된 면역 복합체를 사용하여 자극시킨 인간 말초 혈액 단핵 세포 유래의 인터페론- α의 유도가 없어진다는 것을 나타낸다.

[0243] **실시예 9: TLR7.1xRNaseA 더블 트랜스제닉 마우스의 표현형**

[0244] 본 발명자들은 RNaseA (RNase Tg)를 과발현하는 마우스를 제작하였다. 상기 뉴클레아제는 RNase Tg 마우스 (도 8 참조)에서 높은 농도로 발현된다. 본 발명자들은 혈청 내 RNase를 정량하기 위해, 단일 방사상 확산 (single radial diffusion) (SRED) 방법 (좌측 패널) 및 더욱 더 정량적인 ELISA를 개발하였다(도 9 참조). 본 발명자들은 RNaseA Tg를 TLR7.1 Tg 마우스와 교잡시켜 더블 Tg(DTg)를 생산하였다. TLR7.1 마우스는 8-16 개의 TLR7 카피를 갖고 매우 공격적이고 빠른 진행성의 루푸스 유사 질병을 발달시키며 3개월 연령에서 죽기 시작하며 평균 6개월의 생존 기간을 보인다. 예비 분석에서 본 발명자들은 DTg 마우스가 개선의 표시를 나타내는지 여부를 알기 위해 3개월 연령에서 DTg 및 한배새끼 대조군 (littermate controls)을 죽였다. 도 8에 나타난 바와 같이, DTg 마우스는 그들의 혈청에서 매우 높은 수준의 RNase를 갖는 가졌다(993 U /mg의 특이적 활성을 갖는 표준에 기초하여 >13 U/ml 의 RNase에 상당하는). Tg 및 DTg 마우스에서의 RNaseA 농도 또한 도 9에 나타난 바와 같이 ELISA 분석을 이용하여 측정하였다. RNase A Tg 및 TLR7.1XRNaseA Dtg 마우스는 1-2 ng/ml 사이에서 RNase A 혈청 농도를 갖는다.

[0245] RNase A ELISA를 위한 상세한 방법 (실시예 9, 도 9)

[0246] 1. 플레이트를 안티-RnaseA Abcam Ab(ab6610)로 코팅할 것: 2.5-10ug/ml O/N 4℃.

[0247] 2. 플레이트를 0.05% Tween/1XPBS로 3회 세척할 것

[0248] 3. PBS 중의 1%BSA로 최소 1시간동안 블록킹시킬 것

[0249] 4. 플레이트를 0.05% Tween/1XPBS로 3회 세척할 것

[0250] 5. 샘플을 로딩할 것. 1:50의 샘플 희석액.

[0251] 6. 실온에서 2시간 인큐베이션할 것.

[0252] 7. 플레이트를 0.05% Tween/1XPBS로 3회 세척할 것

[0253] 8. 비오틴으로 표지된 Anti Rnase Ab의 1:4500 (2.2ug/ml) 희석액을 준비할 것. 실온에서 1시간 방치할 것 (Rockland 200-4688: 10mg/ml).

[0254] 9. 플레이트를 3회 세척할 것

[0255] 10. StrepAV HRP (Biolegend 405210)를 1:2500로 희석할 것. 호일로 감싸고 실온에서 25-30분간 방치할 것.

[0256] 11. 6회 세척하고 세척들 사이에 30초 이상 액체를 웰 중에 있도록 할 것.

[0257] 12. BD OptEIA 기질 A+B를 1:1로 첨가할 것. 색상이 변할 때까지 기다릴 것. 최대 5-10분. 가장 높은 웰 표준이 1.0을 넘지 않도록 할 것. Add 80 ul를 첨가할 것(CatNos: 51-2606KC;ReagentA, 51-2607KC;ReagentB).

[0258] 13. 황산40ul를 첨가하여 반응을 중지시킬 것

[0259] 제품/시약 정보:

[0260] RNaseA Ab: ab6610 (90mg/ml)

[0261] ELISA 버퍼: PBS 중의 1%BSA

[0262] ELISA 세척 버퍼: 0.05% Tween/1XPBS

[0263] 항 RNaseA 비오틴 컨쥬게이션된 Ab: Rockland: 200-4688(10mg/ml)

[0264] Strep AV HRP: Biolegend 405210

[0265] BD OptEIA 시약 A 및 B: 51-2606KC 및 51-2607KC

[0266] **실시예 10. TLR7.1 트랜스제닉 마우스 계통에 대한 생존 곡선**

[0267] DTg 및 TLR7.1 한배새끼 대조군(littermate controls) 간에 생존이 극도로 현저하게 차이가 있었다. 도 10에 나타난 바와 같이, 10개월째에 61%의 TLR7.1 마우스가 죽은 반면 DTg 마우스는 31%만이 죽었다. 이 데이터는 RNaseA 과발현이 강한 치료 효과를 가져온다는 것을 나타낸다. TLR7.1 마우스가 비성숙 상태로 죽는 이유는 중증 빈혈(anemia), 혈소판감소증(thrombocytopenia) 및 사구체신염(glomerulonephritis)이 일부 원인이 될 수 있지만, 그 이유는 완전히 명확하지는 않다. 적혈구 및 혈소판 계수가 DTg 마우스에서의 RNaseA 발현에 양성적으로 영향을 받는지의 여부를 결정하기 위해, 본 발명자들은 혈액 계수를 수행하였으나 TLR7.1 및 DTg 마우스 간에 어떠한 차이점도 발견할 수 없었다. 대조적으로 DTg 마우스에서는 신장 조직병리학에서 현저한 향상이 있었다. 본 발명자들은 DTg 마우스에서 IgG 및 C3의 침적이 감소되어 있는 것을 관찰하였다. 사구체간질(mesangium)에서의 염증을 나타내는 PAS 염색 또한 TLR7.1 한배새끼 대조군에 비해 DTg 마우스에서 감소되었다. 본 발명자들이 안티-MAC-2 (galectin3) 항체 (Lyoda et al. Nephrol Dial Transplat 22: 3451, 2007)를 사용하여 신장의 대식세포 침윤(macrophage infiltration)을 비교했을 때 DTg 마우스의 사구체에 mac-2 양성 세포가 훨씬 더 적었다. 각 그룹 내에 5마리 마우스에서 마우스 당 20개 사구체를 계수한 결과, 단일(single) 대 DTg 각각의 평균 +/- SE가 3.8+/-1.1 및 1.4+/-0.2이었고, p=.05 이었다. 또한, 본 발명자들은 사구체 다발의 크기를 정량하였고 그 결과 DTg 마우스에서 사구체 다발 크기의 현저한 감소를 관찰하였다(단일(single) 대 DTg 각각 179+/- 41 대 128+/- 16.8 um2, p=0.037). 요컨대 TLR7.1XRNaseA DTg 마우스는 그들의 단일(single) Tg TLR7.1 한배새끼 보다 더 오래 생존하며 신장의 염증 및 손상이 더 적다.

[0268] **실시예 11. TLR Tg 마우스의 비장에서의 IRG의 분석**

[0269] TLR7.1 Tg 및 TLR7.1 X RNaseA DTg 마우스의 비장 내의 인터페론 반응 유전자(IRGs) 분석을 통해 IRF7 유전자 발현이 DTg 마우스에서 현저히 더 낮다는 것을 밝혔다(p=0.03). MX1 및 VIG1를 포함하는 다른 몇몇 IRG는 Tg 마우스에 비해 DTg에서 더 낮았지만 그 차이가 현저하지 않았다. 도 11을 보라. 정량적 PCR (Quantitative PCR)을 다음과 같이 수행하였다: 총 RNA를 RNeasy mini kit (Qiagen, Valencia, CA, USA)를 이용하여 마우스 비장으로부터 분리하고, Turbo DNA-free (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하여 DNase 를 처리하고, 랜덤 프라이머를 이용하여 RNA-to-cDNA kit (Applied Biosystems)로 제1가닥 cDNA를 생산하였다. 260/280은 NanoDrop (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) 으로 측정된 분리된 RNA에 대해 1.7 및 2.0 사이였다. 1ng/ul의 총 RNA에 상당하는 정도로 cDNA를 희석시키고 반응당 8ul 를 사용하였다. 참조 유전자(18s) 및 관심있는 유전자 (GOI) 를 위한 프라이머를 합성하고 (IDT, Coralville, Iowa, USA) 분자 등급 수(molecular grade water)를 이용하여 qPCR에 적절한 농도로 희석하였다. 상기 프라이머들의 BLAST 결과들은 상기 참조 유전자 또는 GOI에 대해서만 특이적 시퀀스 상동성을 나타낸다. SensiMix SYBR low-ROX master mix (Bioline, London, UK)에 대한 주형 및 프라이머의 1:1 혼합물을 사용하여 ABI Fast 7500 system 상에서 중복된 반응 (20ul) 을 수행하였다. 상대적 정량은 각 GOI에 대한 폴드 변화 (fold changes)를 결정하기 위한 기초선으로서 연령 매치된 야생형 B6 마우스를 가지고 2^{-ddCT} 방법을 사용하여 계산하였다. 상기 반응의 분리 곡선은 각 유전자의 단일 용융 피크를 나타낸다. 표준 곡선은 각 유전자에 대해 유사한 증폭 효율을 나타내었고, 각 프라이머 세트에 대해서는 주형 농도가 선형 동적 범위 내에 있음을 보여주었다.

[0270] **실시예 12. 하이브리드 뉴클레아제 분자를 생성시키기 위한 구조**

[0271] 셔틀링 (shuttling) 및 도메인 교환을 위한 화합 가능한 제한 효소 부위를 갖는 모듈 카세트로서 원하는 구조와 단일 효소 또는 다중 효소 구조의 기능성 활성을 통합시키기 위해 하이브리드 뉴클레아제 분자를 설계하였다. 하이브리드 뉴클레아제 분자의 다른 구체예들의 개략 구조가 도 12에 도시되어 있다. 프라이머들은 표 1에 나타나 있다. 대표적인 하이브리드 뉴클레아제 분자들의 뉴클레오티드 및 아미노산 시퀀스들은 표 2에 나타나 있다.

[0272] 하이브리드 뉴클레아제 분자의 생성을 위한 일반적인 접근

[0273] 정상 인간의 말초 혈액 림프구 (약 5x10e6) 유래의 인간 췌장 RNA (Ambion) 또는 인간 PBMC RNA로부터 QIAgen RNAeasy kits (Valencia, CA) 및 세포 용해물(cell lysates)을 균질화하기 위한 QIAshredder kits (Qiagen, Valencia, CA) 를 이용하여 인간 cDNAs를 분리하였다. D-PBS 중에서 1:1로 희석된 헤파린처리된 인간 혈액으로부터 인간 PBMCs를 분리하고 LSM Lymphocyte Separation Medium (MP Biomedicals, Irvine, CA) Ficoll 그레디언트 상에 적층하였다.

[0274] 약 5x10e6 개의 스플레노사이트(splenocytes)로부터 QIAgen RNAeasy kits (Valencia, CA)를 이용하여 마우스 비장 RNA를 분리하였다. 배양 배지로부터 원심분리를 통하여 세포를 펠렛으로 얻고 RNA를 제조하기 위해 5x10e6 개 세포를 사용하였다. QIAGEN RNAeasy kit (Valencia, Calif.) 총 RNA 분리 키트 및 QIAGEN QIAshredder 를 이용하여 키트에 동봉된 제조업자의 지시서에 따라 세포로부터 RNA를 분리하였다. 1-2 마이크로그램(1-2 μg)의 총 RNA를 주형으로 사용하여 역전사를 통해 cDNA 를 제조하였다. 상기 RNA, 300 ng의 랜덤 프라이머, 및 500 ng의 Oligo dT (12-18), 및 1 μl 의 25mM dNTPs 를 조합하고 효소 첨가 전에 80℃에서 5 분간 변성시켰다. Superscript III 역전사효소(Invitrogen, Life Technologies) 를 상기 RNA 와 프라이머 혼합물에 총 부피 25 μl로 5 배 제2가닥 버퍼 및 효소가 제공된 0.1 M DTT 의 존재 하에 첨가하였다. 역전사 반응은 50℃에서 1시간 동안 진행되도록 하였다.

[0275] 관심의 대상인 뉴클레아제(RNaseA, RNase1, DNase1, Trex1, DNase1L3, etc.) 유전자에 특이적인 프라이머들을 사용하여 PCR 증폭 반응에서 10-100ng cDNA 를 사용하였다. 초기 클로닝 반응을 위해 프라이머들은 전장 cDNA 또는 관심있는 유전자를 코딩하는 절단 산물(truncation products)을 분리하기 위해 설계하였다. 전장 또는 짧아진 PCR 단편들을 아가로스 젤 전기영동으로 분리하고, 뉴클레오티드, 프라이머 및 원치 않는 증폭 산물을 제거하기 위해 Qiagen QIAquick columns을 이용하여 정제하였다. 정제된 단편들을 pCR2.1 TOPO 클로닝 벡터

(Invitrogen, Carlsbad, CA)안으로 클로닝하고 TOP10 competent 박테리아 안으로 형질전환시켰다. 분리된 콜로니들을 50 ug/ml 의 카르베니실린(carbenicillin)을 함유한 Luria Broth 배지에 넣고 하룻밤동안 성장시켜 플라스미드를 분리하였다. TOPO 클론들을 EcoRI (NEB, Ipswich, MA) 제한 효소에 의한 분해와 효소분해된 단편들의 아가로스 젤 전기영동을 통해 올바른 크기를 갖는 삽입체 (inserts of the correct size)에 대해 스크리닝하였다. ABI Ready Reaction Mix v 3.1로 양성 클론들의 DNA 시퀀스 분석을 수행하고 ABI 3730 XL DNA sequencer를 이용하여 분석하였다. 일단 올바른 클론들이 얻어지면 원하는 대립유전자(alleles) 또는 발현 카세트를 만들기 위해 추가의 시퀀스 변형을 설계하고 PCR 반응을 수행하였다. 절단 산물(Truncation products) 및 대립유전자들은 유전자의 특정 위치에 돌연변이를 도입하기 위해 중첩 프라이머를 이용하여 PCR 돌연변이유발(mutagenesis)로 제조하였다. 내부 중첩 프라이머 (internal overlapping primers)를 이용한 중첩 PCR (overlapping PCR) 및 각 말단에 부가적인 시퀀스를 부착시키기 위한 연속적인 라운드의 PCR에 의해 링커들을 합성하였다. 수 개의 교환가능한 카세트들의 한 스트링 (string)으로서 하이브리드 뉴클레아제 분자들을 조립하였다. 바람직한 구체예의 분자들은 고정된 리더 펩티드(fixed leader peptide), 뉴클레아제 카세트(nuclease cassette), 몇몇 다른 폴리펩티드 링커들의 한 선택을 코딩하는 선택적인 카세트(optional cassette encoding a choice of several different polypeptide linkers), CH3 도메인의 카르복시 말단에 STOP 코돈 또는 링커 중 어느 하나를 갖는 -Ig Fc 도메인 카세트, 및 resolvICase 타입 분자들을 위해, 제2뉴클레아제 카세트 앞에 제2 링커 카세트를 함유한다. 도 12는 이러한 하이브리드 뉴클레아제 분자들의 카세트 타입 구조와 각 위치에 삽입된 잠재적인 시퀀스들의 예를 도시한다. 일단 하이브리드 분자가 조립되면 이들은 메토트렉세이트를 갖는 DHFR에 대한 선별을 이용하여 COS7 또는 다른 세포들에서의 일시적 발현 및 CHO DG44 세포에서의 안정한 발현에 적합한 포유동물 발현 플라스미드인 pDG 안으로 이동시켰다.

[0276] 하이브리드 뉴클레아제 분자의 일시적 발현

[0277] 하이브리드 뉴클레아제 분자 유전자 삽입체를 함유한 발현 벡터 pDG를 가지고 COS-7 세포들을 일시적으로 트랜스펙션시켰다. 트랜스펙션하기 전날 세포들을 4 ml DMEM (ThermoFisher/Mediatech cell gro) + 10% FBS 조직배양 배지에서 60 mm 디쉬 당4x10e5 개의 세포들로 시딩하였다. DMEM 기본 배지를 4.5 g/L 글루코스, 소디움 피루베이트, L-글루타민 4 mM, 및 비필수 아미노산으로 보충하였다. 상기 배지에 태아 소 혈청(Hyclone, Logan, UT ThermoFisher Scientific) 을 10% 최종 부피로 첨가하였다. 세포들을 37℃, 5% CO2 에서 하룻밤동안 인큐베이션시켰고 세포들은 트랜스펙션 다음 날에 약 40-80% 컨플루언트하였다. 플라스미드 DNA를 Qiagen (Valencia, CA) QIAprep miniprep kits를 이용하여 제조업자의 지시에 따라 제조하고 50 ul EB 버퍼 중에서 용출시켰다. Nanodrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, Wilmington DE) 분광광도계를 이용하여 DNA 농도들을 측정하였다. 플라스미드 DNA를 Polyfect (Qiagen, Valencia, CA) 트랜스펙션 시약을 이용하여 제조업자의 지시에 따라, 60 mm 디쉬 당 2.5 ug의 플라스미드 DNA 및 15 ul 폴리펙트 시약(polyfect reagent)을 이용하여 150 ul 무혈청 DMEM 트랜스펙션 칵테일에서 트랜스펙션시켰다. 복합체 형성 후에 반응액을 혈청 및 모든 보충물을 함유한 1ml의 세포 성장 배지로 희석하고 3 ml의 신선한 DMEM complete 배양 배지를 함유한 플레이트에 한방울씩 첨가하였다. 일시적 트랜스펙션을 추가 분석을 위한 배양 상청물 수거 전에 48-72 시간동안 인큐베이션시켰다.

[0278] 관심있는 하이브리드 뉴클레아제 분자를 발현하는 안정한 CHO DG44 트랜스펙션체의 생성

[0279] CMV 프로모터의 조절 하에 뉴클레아제-Ig cDNA 를 포함한 선별 및 증폭 가능한(selectable, amplifiable) 플라스미드 pDG을 Chinese Hamster Ovary (CHO) 세포 안으로 전기천공(electroporation) 시킴으로써 하이브리드 뉴클레아제 분자들의 안정한 생산을 수행하였다. 상기 pDG 벡터는 플라스미드에 대한 선별 압력을 증가시키기 위해 감쇠된 (attenuated) 프로모터를 갖는 DHFR 선별 마커 (selectable marker) 를 코딩하는 pcDNA3의 변형 버전이다. 플라스미드 DNA는 Qiagen maxiprep kits를 사용하여 제조하였고 정제된 플라스미드는 페놀 추출 및 에탄올 침전 전에 유니크한 (unique) AscI 부위에서 선형화시켰다. 연어 정자 DNA (Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo.)를 운반체 DNA로서 첨가하고 각각 100 μg의 플라스미드와 운반체 DNA를 사용하여 전기천공에 의해 10^7 개 CHO DG44 세포를 트랜스펙션시켰다. 세포들을, 글루타민 (4 mM), 피루베이트, 재조합 인슐린, 페니실린-스트렙토마이신 및 2xDMEM 비필수 아미노산을 함유한 E xcell 302 배지 (JRH Biosciences) (모두 Life Technologies, Gaithersburg, Md.로부터 얻음), (이하, "Excell 302 complete" 배지로 지칭함)에서 대수 상 (logarithmic phase) 까지 성장시켰다. 트랜스펙션되지 않은 세포들을 위한 배지 또한 HT (하이포잔씬 (hypoxanthine) 및 씨미딘 (hymidine)의 100x 용액으로부터 희석된) (Invitrogen/Life Technologies)를 포함하였다. 선별 하의 트랜

스펙션을 위한 배지는 선별 제제 (selective agent)로서 50 nM 내지 1 mM에 걸친 다양한 농도의 메토트렉세이트 (methotrexate (Sigma-Aldrich)를 포함하였다. 전기천공은 280 볼트(volts), 950 마이크로패럿(microfarads)에서 수행하였다. 트랜스펙션된 세포는 비-선별 배지에서 하룻밤동안 회수되도록 한 후 125세포/웰 내지 2000 세포/웰의 다양한 일련의 희석농도로 96웰 편평 바닥 플레이트(Costar)에서 선별적 플레이팅을 하였다. 세포 클로닝을 위한 배양 배지는 50nMm 메토트렉세이트를 함유한 Excell 302 complete이었다. 일단 클론의 결과물(outgrowth)이 충분하면, 마스터 웰로부터의 배양 상청물의 연속 희석액을 하이브리드 뉴클레아제 분자들의 발현에 대해 -IgG 샌드위치 ELISA를 이용하여 스크리닝하였다. 간단하게, NUNC 이뮬론(immulon) II 플레이트를 7.5 microgram/ml의 PBS 중의 F(ab'2) 염소 안티-마우스 IgG (KPL Labs, Gaithersburg, MD) 또는 2 ug/ml의 염소 안티-인간 또는 안티-마우스 IgG (Jackson Immunoresearch, West Grove PA) 로 하룻밤동안 4℃에서 코팅하였다. 플레이트들을 PBS/3% BSA 중에서 블록킹시키고 배양 상청물의 연속 희석액을 실온에서 2-3시간동안 인큐베이션시켰다. 플레이트들을 PBS/0.05 % Tween 20에서 3회 세척하고 각각 PBS/1.0% BSA 중에서 1:3500의 비율로 혼합된 겨자무과산화효소 (horseradish peroxidase) 컨쥬게이션된 F(ab'2)염소 안티-마우스 IgG2a (Southern Biotechnologies) 및 염소 안티-마우스 IgG (KPL)를 가지고 또는 in 겨자무과산화효소 컨쥬게이션된 F(ab')2 염소 안티-인간 IgG1 (Jackson Immunoresearch, West Grove, PA)에서 1:2500의 비율로 실온에서 1-2시간동안 인큐베이션시켰다. 플레이트들을 PBS/0.05% Tween 20 중에서 4회 세척하고 SureBlue Reserve, TMB 기질 (substrate) (KPL Labs, Gaithersburg, MD)을 가지고 결합을 검출하였다. 반응은 동일한 부피의 1N HCl를 첨가하여 중지시켰고 플레이트를 Spectramax Pro plate reader (Microdevices, Sunnyvale CA) 상에서 450nM에서 판독하였다. 융합 단백질 생산 스케일을 키우고 동결시키기 위한 적절한 수의 세포를 제공하기 위해, 가장 높은 하이브리드 뉴클레아제 분자 생산을 보인 클론들을 T25 및 그 다음에 T75 플라스크들로 확장시켰다. 생산 레벨은 네 개의 가장 좋은 클론들로부터 메토트렉세이트 함유 배양 배지에서의 점진적 증폭에 의해 배양액 내에서 더욱 증가시켰다. 각각의 세포의 연속적 계대 (successive passage)에서 Excell 302 complete 배지는 메토트렉세이트를 포함하여 DHFR 플라스미드를 증폭시킨 세포들만 생존할 수 있도록 하였다.

[0280] 하이브리드 뉴클레아제 분자를 발현하는 CHO 세포들로부터 상청물을 수거하고 0.2 μm PES 익스프레스 필터 (express filters) (Nalgene, Rochester, N.Y.)를 통해 여과하고 Protein A-아가로스 (IPA 300 교차결합된 아가로스) 컬럼 (Repligen, Needham, Mass.) 상에서 통과시켰다. 상기 컬럼을 컬럼 세척 버퍼(90mM Tris-Base, 150mM NaCl, 0.05% sodium azide, pH 8.7)로 세척하고 결합된 단백질을 0.1 M, pH 3.0의 시트레이트 버퍼로 용출시켰다. 분획물들을 수거하여 단백질 농도를 Nanodrop (Wilmington DE) 마이크로샘플 분광광도계(microsample spectrophotometer)를 사용하여 280nM 에서 측정하였다. 0.1 M, pH 3.0의 시트레이트 버퍼를 블랭크 결정으로 하였다. 하이브리드 뉴클레아제 분자들을 함유한 분획들을 모아서 센트리콘 농축기(centricon concentrators)를 이용하여 PBS 중에서의 연속 스핀으로 버퍼 효관을 수행한 다음 0.2 μm 필터 장치를 통해 여과하여 엔도톡신 오염 가능성을 감소시켰다.

[0281] **실시예 13. hRNase1-G88D-hIgG1 [SCCH-P238S-K322S-P331S]에 대한 효소 동력학 분석**

[0282] 인간 RNase1 시퀀스는 뉴클레아제 분자들에 대한 실시예 12에 기재된 바와 같이 랜덤 프라임된 cDNA 역전사 및 PCR 증폭에 의해 인간 췌장으로부터 분리되었다. 하기 프라이머들을 반응당 50 pmol의 농도로 PCR 프라이머 표에 나열된 프라이머 세트로부터 사용하였다.

[0283] hRNase5'age: accggtaaggaatcccgggccaagaaattcc (서열번호:16)

[0284] hRNase3'bx: ctcgagatctgtagagtcctccacagaagcatcaaagtgg (서열번호:17)

[0285] 세포질 저해제 (cytoplasmic inhibitor)에 대한 효소의 저항성을 변경하는 위치 88에서의 돌연변이를 도입하기 위해 PCR 및 중첩 PCR (overlap PCR) 에서 하기 두 프라이머들을 사용하여 인간 RNase G88D의 돌연변이 형태를 제조하였다.

[0286] hRNaseG88D-S: agactgccgcctgacaaacgactccaggtaccc (서열번호:18)

[0287] hRNAseG88D-AS: gggtacctggagtcgtttgtcaggcggcagtct (서열번호:19)

[0288] 인간 RNase1의 야생형 및 돌연변이 버전 둘다 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자들에 대해 기재된 바와 같이 분리하고 클로닝하였다. 야생형 시퀀스는 상기 나열된 앞의 두 프라이머들을 사용하여 클로닝하였다. 일단 RNase

단편이 TOPO 클로닝되고 시퀀싱되면 AgeI-XhoI 카세트를 이미 인간의 VK3LP 삽입체 및 인간의 IgG1-WT 카세트를 함유한 pDG 발현 벡터로 이동시켰다. 구조체는 효소분해에 의해 검증하고 일시적 트랜스펙션을 위해 플라스미드 DNA를 준비하였다. 일단 작은 스케일의 일시적 트랜스펙션으로부터 기능이 확인되면, 분자들을 안정하게 CHO DG44로 트랜스펙션시켜 추가의 인비트로 분석을 위해 충분한 양으로 발현시켰다. 야생형 인간 RNase1 융합 단백질은 표 2에 나타난 바와 같다, hVK3LP-hRNase1-WT-hIgG1-WT (서열번호:163). 유사하게, 야생형 인간 RNase1 또한 hRNase 카세트 및 hIgG1 Fc 도메인 사이에 삽입된 (gly4ser)4 (서열번호:125 또는 서열번호:161) 또는 (gly4ser)5 (서열번호:126 또는 서열번호:162) 링커 도메인을 가지고 융합 단백질로서 발현시켰다. 인간 RNase1의 G88D 돌연변이체 또한 표 2에 나열된 hVK3LP-hRNase-G88D-hIgG1-WT (서열번호:124 또는 160) 또는 hIgG1-SCCH-P238S-K322S-P331S (서열번호:174 또는 175)로 지칭된 융합 단백질로서 발현시켰다.

[0289] 돌연변이체 hRNase1-G88D-hIgG1[SCCH-P238S-K322S-P331S] (서열번호:175)에 대한 효소 동력학의 Lineweaver Burk 플롯(plot)은 도 13에 도시되어 있다.

[0290] 이가의 (bivalent) RNase-Ig 융합 단백질의 기능성 특성들을 더 정의하기 위해, 본 발명자들은 Michaelis 항수(constant), Km을 예비적으로 결정하였다. 정제된 인간 RNase1-Ig 융합 단백질의 효소 동력학을 RNase Alert Substrate (Ambion/IDT, San Diego, CA.)를 이용하여 제조업자의 지시에 따라 분석하였고, Spectramax M2 microplate reader (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)를 이용하여 형광 분석하였다. 형광 데이터는 30분 인큐베이션 과정에 걸쳐 30초 간격으로 수거하고 SoftmaxPro Software (Molecular Devices)를 사용하여 분석하였다. 다른 기질 농도에서의 반응율(Reaction rates)을 측정하고 상기 데이터는 Lineweaver Burke plot의 형태로 나타난다.

[0291] **실시예 14. hRNase1-hIgG 인간 단핵구 세포주에의 결합 분석**

[0292] Protein A 정제된 하이브리드 뉴클레아제 분자 hRNase1-hIgG1-WT를 인간 단핵구 세포주 THP-1 또는 U937과 함께 인큐베이션시켜 야생형 및 돌연변이체 Fc 함유 분자들의 FcR 매개 결합 (FcR mediated binding) 을 평가하였다. 도 14는 이러한 두 세포주들에 대한 hRNase1-WT-hIgG1-WT (서열번호:161)의 결합 패턴을 나타낸다. PBS/2% FBS 중에서 5 ug/ml의 정제된 융합 단백질을 가지고 빙상에서 45분간 세포들을 인큐베이션시키고, PBS/2% FBS에서 3회 세척하고, 1:200의 FITC-염소 안티-인간 IgG (Fc specific) (Jackson Immunoresearch, West Grove, PA)를 가지고 빙상에서 45분간 인큐베이션시켰다. 세포들을 PBS/2% FBS 중에서 2회 세척하고 FACS Canto (BD, Franklin Lakes, NJ) 플로우 사이토미터, 및 FlowJo 소프트웨어 (TreeStar, Ashland, OR)를 이용하여 플로우 사이토메트리 (flow cytometry) 에 의해 분석하였다.

[0293] **실시예 15. 인간 단핵구 세포주에 대한 hRNase1-hIgG1 의 IVIg 블록킹**

[0294] THP-1 또는 U937 세포들을 10 mg/ml 에서 시작하여 96웰 플레이트의 벽을 가로질러 10배 연속 희석을 수행하여 IVIg로 미리 인큐베이션시켰다. 세포들(웰당 약 1x10e6 개)을 빙상에서 45분간 인큐베이션시켰다. 미리 결합된 (Pre-bound) 세포들을 2회 세척하고 AF750 컨쥬게이션된(conjugated) hRNase1-WT-hIgG1-WT (서열번호:161)를 약 5 ug/ml으로 각 웰에 첨가하였다. 결합 반응물들을 빙상에서 45분간 인큐베이션시키고 PBS/2% FBS 중에서 2회 세척하고 상기 기재된 플로우 사이트로메트리로 분석하였다. IVIg는 라벨링된 뉴클레아제 융합 단백질의 결합을 부분적으로 블록킹할 수 있었지만, 10 mg/ml에서도, 여전히 상기 백그라운드 이상에서 검출 가능한 잔류 결합(residual binding)이 있었다. 도 15는 hRNase1-WT-hIgG1-WT (서열번호:161)에 의한 U937 및 THP-1 세포에 대한 결합에 대한 인간 IVIg의 블록킹 활성을 보여준다.

[0295] **실시예 16. Trex1-Ig 활성 분석.**

[0296] 마우스 cDNA로부터 하기 나열된 프라이머들을 이용하여 Murine Trex1를 클로닝하였다:

[0297] mTrex1-5'age: accggtatgggctcacagaccctgccccatggtcaca (서열번호:20)

[0298] mTrex1-3'bx: ctcgagatctgttgttccagtggtagccggagtgccgtacatg (서열번호:21)

[0299] 50 pmol 의 각 프라이머들을 사용하여 50 ul의 총 부피에서, 35 증폭 사이클 동안 94℃에서 30초간; 50℃에서 60초간; 68℃에서 90초간의 증폭 프로파일 하에서 PCR 반응을 수행하였다. PCR 산물들을 pCR2.1 벡터 안으로 클로닝하고 TOPO 클론들을 프로토타입 뉴클레아제 융합 유전자 클로닝에 대해 앞서 언급한 바와 같이 스크리닝하였다. 일단 시퀀스가 확인되면 카세트를 mIgG 꼬리에 융합되거나 다양한 길이의 링커를 갖는 Trex1-lnk 분자들을 구성하는 (g4s)n 링커들 중 하나와 공동클론된 pDG 발현 벡터로 서브클로닝하였다. 플라스미드 분리체들(Plasmid isolates)을 상기 기재된 바와 같이 일시적으로 COS 세포 안으로 트랜스펙션시키고, 프로토타입 뉴클레아제 융합 유전자들에 대해 상기 기재된 바와 같이 안정한 CHO 트랜스펙션체들을 생성시켰다.

[0300] Trex1Ig을 코딩하는 융합 유전자들은 다음과 같이 구조화되었다: 유전자들은 인간의 VK3 리더 펩티드를 포함하고 이는 (세포내 핵 타게팅 시퀀스를 제거하기 위해) COOH 말단에서 72 아미노산이 잘려나간 쥐의 Trex1에 융합하고, 이는 다시 (gly4ser)4 (서열번호:130) 또는 (gly4ser)5 링커(서열번호:131)에 융합하고, 이는 다시 Balb/c IgG2a 대립유전자의 IgGc 시퀀스로부터 일부 변화를 통합한 쥐의 IgG2a/c 대립유전자에 융합한다.

[0301] Trex1-Ig의 엑소뉴클레아제 활성을, 20mM Tris (pH7.5), 5mM $MgCl_2$, 2mM DTT를 함유한 30ul 반응액에서, 기질로서 36-mer 올리고뉴클레오티드를 사용하여 측정하였다. 20-30분동안 37^{0}C에서 인큐베이션 반응을 진행시켰다. 샘플들을 하룻밤동안 23% 폴리아크릴아마이드 DNA 젤 상에서 전기영동시켰다. 0.5 ug/ml 에티디움 브로마이드를 함유한 TBE 버퍼 중에서 젤을 인큐베이션시켰다. DNA를 UV 트랜스일루미네이터로 가시화하고 에티디움 브로마이드 필터가 구비된 Kodak EDAS 290 디지털 카메라를 이용하여 사진 촬영하고 Kodak Molecular Imaging Software를 이용하여 분석하였다. COS 생산된 mTrex1-(g4s)4-mIgG2a-c (서열번호:166) 및 mTrex1-(g4s)5-mIgG2a-c (서열번호:167)에 대한 trex1 활성 분석은 도 16에 나타나 있다.

[0302] **실시예 17. COS-7 일시적 트랜스펙션에 의해 생산된 mTrex1-Ig 단일 하이브리드 뉴클레아제 분자의 웨스턴 블랏**

[0303] Trex1-Ig를 코딩하는 하이브리드 뉴클레아제 분자들을 함유한 플라스미드로 다음과 같이 COS-7 세포를 일시적으로 트랜스펙션시켰다: 상기 유전자들은 인간 VK3 리더 펩티드를 포함하고, 이는 COOH 말단에서 72 아미노산이 절단된 (핵 엔벨롭 타게팅 시퀀스를 제거하기 위해) 쥐의 Trex1 에 융합되고, 이는 다시 (gly4ser)4 또는 (gly4ser)5 링커에 융합되고, 이는 다시 Balb/c IgG2a 대립유전자로부터의 IgGc 시퀀스로부터 몇몇 변화를 통합한 쥐의 IgG2a/c 대립유전자에 융합한다. 72시간 후에 COS 상청물을 수거하고 .5-1.0 ml의 샘플 (실험에 따라 달라짐)을 100 ul protein A-아가로스 비드로 4℃에서 하룻밤동안 면역침전시켰다. Protein A 비드를 원심분리하고 PBS에서 2회 세척하고 환원하는 (reducing) SDS-PAGE 로딩 버퍼에서 재현탁시켰다. 샘플들을 100℃에서 5분간 열처리하고, protein A 비드를 원심분리하여 펠렛을 얻고, 샘플 버퍼를 10% SDS-PAGE 젤 상에 로딩하였다. 샘플들을 150볼트에서 1.5-2시간동안 전기영동시키고 젤을 30 mAmp에서 1 시간동안 니트로셀룰로스 멤브레인으로 블랏팅하였다. TBS/5% 무-지방 우유 중에서 웨스턴 블랏을 하룻밤동안 블록킹하였다. 1:2500 HRP (horseradish peroxidase) 컨쥬게이션된 염소 안티-마우스 IgG2a/c (Fc specific, KPL)로 1.5 시간동안 실온에서 블랏들을 인큐베이션하고, PBS/0.5% Tween20 중에서 5회 이상 세척하고, ECL 시약을 이용하여 블랏을 전개시켰다. 도 17은 mTrex1-(g4s)4 (서열번호:166) 또는 (g4s)5-mIgG2a-c (서열번호:167) 융합 단백질을 발현하는 COS7 배양 상청물 유래의 면역 침전물의 웨스턴 블랏을 나타낸다 .

[0304] **실시예 18: DNase1L3Ig CHO 유래 융합 단백질의 엑소뉴클레아제 활성.**

[0305] 원래의 리더 펩티드 시퀀스를 포함하는 mDNase1L3를 클로닝하기 위해 하기 프라이머 쌍을 사용하여 마우스 비장 cDNA로부터 DNase1L3를 클로닝하였다.

[0306] mdnase1L3-NL: GTT AAG CTT GCC ACC ATG TCC CTG CAC CCA GCT TCC CCA CGC CTG (서열번호:22)

[0307] Mdnase1L3-3bx: CTC GAG ATC TGA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG (서열번호:23)

[0308] 그 대안으로, 원래의 리더 대신 인간 VK3 리더 펩티드에 부착하기 위해 하기 프라이머 쌍을 사용하여 PCR 반응을 셋업하였다.

[0309] mdnase1L3-age: ACC GGT CTA AGG CTC TGC TCC TTC AAT GTG AGG TCC TTT GGA (서열번호:24)

[0310] Mdnase1L3-3bx: CTC GAG ATC TGA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG (서열번호:25)

[0311] 50 pmol 의 각 프라이머들을 사용하여 50 ul의 총 부피에서, 35 증폭 사이클 동안 94℃에서 30초간; 50℃에서 60초간; 68℃에서 90초간의 증폭 프로파일 하에서 PCR 반응을 수행하였다. PCR 산물들을 pCR2.1 벡터 안으로 클로닝하고 TOPO 클론들을 프로토타입 뉴클레아제 융합 유전자 클로닝에 대해 앞서 언급한 바와 같이 스크리닝하였다. 일단 시퀀스가 확인되면 카세트를 mIgG 꼬리에 융합된 Pdg 발현 벡터 안으로 서브클로닝하였다. 플라스미드 분리체들(Plasmid isolates)을 상기 기재된 바와 같이 일시적으로 COS 세포 안으로 트랜스펙션시키고, 프로토타입 뉴클레아제 융합 유전자들에 대해 상기 기재된 바와 같이 안정한 CHO 트랜스펙션체들을 생성시켰다.

[0312] DNase1L3Ig (서열번호:185) CHO 클론들로부터의 단백질 추출물의 엑소뉴클레아제 활성을 20mM Tris (pH7.5), 5mM $MgCl_2$, 2mM DTT, 및 기질을 함유한 30ul 반응액에서 측정하였다. 37^{0}C에서 20-30분간 인큐베이션시켰다. 그런 다음 샘플들을 아가로스 DNA 젤 상에서 하룻밤동안 러닝시켰다. 에티디움 브로마이드를 함유한 TBE 버퍼 중에서 젤을 인큐베이션시켰다. DNA를 UV 하에서 가시화하였다. 크로마틴 효소분해 분석 결과를 도 18에 나타내었다.

[0313] **실시예 19. 엑소뉴클레아제 활성을 위한 CHO 상청물의 부피를 증가시키는 투여량 적정(Dose titration)**

[0314] 도 19는 DNase1L3Ig 융합 단백질(서열번호:183 또는 185)을 발현하는 COS 상청물로부터 얻은 엑소뉴클레아제 효소 분해 패턴의 적정 분석(titration analysis)을 나타낸다. 핵 DNA 분해 분석은 다음과 같이 수행하였다: HeLa 세포들을 DMEM 배지에서 배양하고 10e5개 세포 유래의 핵을 NP-40 용해(lysis)를 이용하여 분리하였다. 10mM Hepes (pH 7.0), 50mM NaCl , 2mM $MgCl_2$, 2mM $CaCl_2$, 및 40mM b-글리세로포스페이트를 함유한 200ul 반응 버퍼로 핵을 희석하였다. 핵을 DNase1L3 트랜스펙션된 COS 세포들로부터 도면 상에 표시된 배양 상청물의 부피로 핵을 37℃에서 3시간 인큐베이션시켰다. 핵 DNA는 QiAmp blood DNA minikit를 이용하여 분리하였다. DNA를 1.5% 아가로스 젤 전기영동에 의해 분석하였다. 대조군 반응으로서, 뉴클레아제 활성을 억제하기 위해 헤파린을 250 i.u./ml의 양으로 사용하였다.

[0315] **실시예 20: DNase1-Ig 단일 및 듀얼 효소 하이브리드 뉴클레아제 분자들의 제작 및 발현**

[0316] 인간의 DNase1 또는 DNase1 유사 분자들의 자연 발생적 대립유전자들이 보고되어져 왔다. A114F 돌연변이가 인간 DNAse1 유사 효소의 자연적 변이체에게 발생되며 그 결과 이러한 시퀀스 변화를 포함한 효소의 액틴 저항성이 나타난다는 것이 이전에 보고되어져 왔다. Pan, CQ, Dodge TH, Baker DL, Prince WE, Sinicropi DV, and Lazarus RA. J Biol Chem 273: 18374-18381, (1998); Zhen A, Parmelee D, Hyaw H, Coleman TA, Su K, Zhang J, Gentz R, Ruben S, Rosen C, and Li Y. Biochem and Biophys Res Comm 231: 499-504 (1997); 및 Rodriguez AM, Rodin D, Nomura H, Morton CC, Weremowicz S, and Schneider MC. Genomics 42: 507-513 (1997)을 보라. 상기 문헌들은 본 명세서에 참조로서 통합된다.

[0317] 유사하게 G105R 돌연변이는 인간 DNAse1을 코딩하는 유전자에서의 단일 뉴클레오티드 다형성(single nucleotide polymorphism)으로서 최근에 알려졌다. 이는 일부 집단에서만 다형성이거나 모든 집단들에서 다형성이며 이는 자가면역성과 관련있다. (Yasuda T, Ueki M, Takeshita H, Fujihara J, Kimura-Kataoka K, Lida R, Tsubota E, Soejima M, Koda Y, Dato H, Panduro A. Int J Biochem Cell Biol 42(7): 1216-1225 (2010)를 보라). 상기 문헌들은 본 명세서에 참조로서 통합된다. 상기 위치에서의 대립유전자 변이체로 인해 야생형에 비해 높은 활성의 하보링(harboring) DNase 1 이소폼이 유발된다. 또 다른 자연 발생적 다형성 돌연변이(R21S) 또한 더 높은 활성을 부여하는 것으로 보고되어져 있다. (상기 Yasuda 참조)

[0318] SLE 활자들은 현저히 감소한 DNase1 활성 수준을 갖는 것으로 보고되어여 왔다(Martinez-Valle F, Balada E, Ordi-Ros J, Bujan-Rivas S, Sellas-Fernandez A, Vilardell-Tarres M. Lupus 18(5): 418-423 (2009)를 참

조하라. 상기 문헌들은 본 명세서에 참조로서 통합된다.

[0319] 이러한 이소폼들은 인간 군집에서 발생하기 때문에 자연 발생적 효소 변이체를 환자에 투여시 덜 면역원성을 나타낸다. 본 발명자들은 A114F와 유사한 대립유전자의 액틴 저항성과 G105R과 같은 대립유전자의 증가된 효소 활성을 조합하면 인비트로 및 생체내에서 향상된 임상 활성을 나타낼 수 있는 인간 DNase1의 신규 대립유전자 변이체를 형성할 것이라고 판단했다. 우리의 지식으로는 본 발명자들의 것이 두 자연 발생 변이체 G105R 및 A114F의 조합으로부터 얻어진 DNase1의 신규한 돌연변이체를 최초로 보고한 것이다.

[0320] 인간 DNase 1를, 하기 프라이머 세트를 이용하여 랜덤 프라임된 cDNA 및 PCR에 의해 앞서 언급한 바와 같이 인간 췌장 RNA (Ambion)로부터 분리하였다:

[0321] 5'hDNase1-age: GTT ACC GGT CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG (서열번호:26)

[0322] 5'hDNase1-bx: GTT CTC GAG ATC TTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG (서열번호:27)

[0323] 그 대안으로, 3' DNase 카세트를 하기 프라이머 쌍을 사용하여 PCR로 증폭시켰다.

[0324] 3'hDNase1-RV: GTT GAT ATC CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG (서열번호:28)

[0325] 3'hDNase1-stop: GTT TCT AGA TTA TCA CTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG (서열번호:29)

[0326] PCR 반응은, 앞서 개시한 바와 같이, 각 50 pmol의 프라이머, 2 ul cDNA를 사용하여, 총 부피 50 ul에서 Platinum PCR Supermix를 이용하여 수행하였다. 증폭 프로파일은 94℃에서 30초간; 55℃에서 30초간; 68℃에서 90초간 35 사이클이었다.

[0327] 일단 야생형 유전자가 PCR에 의해 증복되면 단편들을 젤 전기영동시켰고 QIAquick column purification에 의해 850 bp 단편들을 정제하였다. 다른 구조체들에 대해 앞서 기술한 것과 같이 제조업자의 지시에 따라 단편들을 pCR2.1 안으로 클로닝하고, TOPO 클로닝으로 형질전환시켰다. 일단 시퀀스가 확인되면 특이적 활성 및 액틴의 저해 활성에 대한 저항성을 향상시키는 것으로 보고되어 온 DNase 1에 대한 자연 발생적 대립유전자를 함유한 서브단편들을 생성하기 위해 PCR 프라이머들을 사용하였다. 상기 중첩(overlapping sequence)을 포함하여 원하는 대립 유전자 변이를 함유한 완전한 DNase1 서브클론의 증폭을 가능하게 한다. COS 7 세포를 Polyfect (Qiagen, Valencia, CA) 트랜스펙션 시약을 이용하여 60 mm 디쉬에서 일시적으로 트랜스펙션시켰다. Qiagen QIAprep miniprep kits를 사용하여 제조업자의 지시에 따라 플라스미드 DNA를 제조하였다. 플라스미드를 50 ul EB 버퍼 중에 용출시켰다. 각 트랜스펙션 반응을 위해 사용된 2.5 ug의 플라스미드 DNA에 등가인 앨리쿼트(aliquot) 및 Nanodrop을 사용하여 DNA 농도를 측정하였다. 각 DNaseIg (서열번호S.: 118, 119, 120, 121, 122 또는 123) 또는 RNase-Ig-DNase (서열번호S.: 115, 116, 117) 발현 카세트를 포유 동물 발현 벡터인 Pdg (pcDNA3.1의 유도체) 안으로 삽입하였다. 트랜스펙션된 세포를 37℃, 5% CO2에서 72시간동안 인큐베이션시키고 추가 분석을 위해 배양 상청물을 수거하였다. 용액으로부터 원심분리된 잔류 세포들 및 상기 액체는 새로운 튜브로 옮겼다.

[0328] COS-7 세포들을, 야생형 인간 IgG1 Fc 도메인에 융합된 인간 DNase1 야생형 (서열번호:118) 또는 자연 발생적 DNase 1 돌연변이 대립유전자 (G105R 및/또는 A114F) (서열번호:115, 116, 또는 117)를 포함하는 플라스미드로 일시적 트랜스펙션시켰다. 상기 힌지-CH2-CH3 카세트는 이 도메인 내의 첫번째 시스테인을 제거하기 위해 힌지 영역에서 단일의 C->S 돌연변이를 포함한다. 상기 시스테인은 항체의 라이트 체인에 존재하는 짝형성 파트너가 없기 때문에 짝형성이 안되어 있는 상태이다. 또한, 더욱 복잡한 다중-뉴클레아제 융합 단백질을 COS 세포 일시적 트랜스펙션으로부터 발현시켰다. 일시적 트랜스펙션체들로부터의 상청물 상에서 웨스턴 블랏 분석을 수행하였다. 도 20에 나타난 분자들은 인간 IgG1 야생형 Fc 도메인 (서열번호:154, 155, 156, 또는 159)에 융합된 인간 DNase1를 함유하거나, 인간 IgG1의 SCC 힌지-CH2-CH3 Fc 도메인에 융합된 RNase1 (야생형)를 포함하며, 그 다음에 프로테아제 절단으로부터 링커 도메인을 보호하기 위한 N-링크된 당화 부위를 함유한 신규 링커가 붙고, 상기 분자의 카르복시 말단에는 인간 DNase1의 야생형 (서열번호:153) 또는 돌연변이 대립유전자 (서열번호:151 또는 152) 폼들을 포함한다. 72시간 후에 COS 상청물을 수거하고 .5-1.0 ml의 샘플들을 (실험에 따라 다름) 100 ul protein A-아가로스 비드와 함께 4℃에서 하룻밤동안 면역침전시켰다. Protein A 비드를 원심분리시키고 PBS 중에 2회 세척한 다음 NuPAGE 젤을 위한 SDS-PAGE 로딩 버퍼-환원(reducing) 또는 비환원(nonreducing) LDS 샘플 버퍼 에서 재현탁시켰다. 제조업자의 지시에 따라 샘플들을 가열하고 protein A 비드를 원심분리하여 펠렛을 얻고 샘플 버퍼를 5-12% NuPAGE 그래디언트 젤 상에 로딩하였다. 150볼트에서 1.5-2 시간동안 샘플들을

전기영동시키고 30 mAmp에서 1시간동안 니트로셀룰로스 멤브레인으로 젤을 블랏팅시켰다. 웨스턴 블랏들을 TBS/5% 무지방 우유에서 하룻밤 블록킹시켰다. 블랏들을 Blots were 1:2500 HRP (horseradish peroxidase) 컨쥬게이션된 염소 안티-인간 IgG (Fc specific, Jackson Immunoresearch) 또는 염소 안티-마우스 IgG를 가지고 실온에서 1.5시간동안 인큐베이션시키고 PBS/0.5% Tween20 중에서 5회 이상 세척하고 ECL 시약을 이용하여 블랏들을 전개시켰다.

[0329] **실시예 22. 뉴클레아제 효소 활성에 대한 COS 상청물의 스크리닝**

[0330] 도 21은 hDNAse1Ig 및 hRNase1-Ig-hDNase1 융합 단백질을 발현하는 수거된 COS 상청물 상에서의 SRED에 의한 RNase 활성 분석(SRED)의 결과를 나타낸다.

[0331] hDNaseIg 단일 또는 다중특이적 뉴클레아제들의 일시적 트랜스펙션 유래의 COS 상청물들을 하기와 같이 뉴클레아제 활성에 대해 분석하였다. 2% 아가로스 젤을 증류수로 제조하였다. Poly-C (Sigma)를 3 mg/ml 농도로 증류수에 용해시켰다. 젤 플레이트를 다음과 같이 제조하였다: 1.5 ml 반응 버퍼(0.2M Tris-HCl pH7.0, 40mM EDTA 및 0.1 mg/ml 에티디움 브로마이드), 1 ml Poly-C 및 0.5 ml 물을 튜브에 위치시키고 50℃에서 5분간 유지시켰다. 3 ml의 아가로스 (50℃에서 유지)를 상기 튜브에 첨가하였다. 상기 혼합물을 글래스 플레이트 상에 즉시 부었다. 샘플링 웰을 젤에서 펀치하였다. 약 2 ul의 각 샘플을 로딩하고 젤을 37℃에서 4시간동안 습한 챔버 내에서 인큐베이션시켰다. 그런 다음 젤을 빙상에서 버퍼 (20 mM 소디움 아세테이트, pH5.2, 20mg/ml 에티디움 브로마이드)에서 30 분간 인큐베이션시켰다. 에티디움 브로마이드 필터를 구비한 Kodak 디지털 카메라 DC290 시스템을 사용하여 UV 트랜스일루미네이터 상에서 젤을 사진촬영하고 Kodak Molecular Imaging software를 이용하여 분석하였다.

[0332] 도 22는 트랜스펙션된 세포 유래의 COS 상청물 상에서 수행된 DNase 뉴클레아제 활성 분석 결과를 도시한 복합 도면을 나타낸다. 하기 DNase1 야생형 및 돌연변이체 -Ig 융합 단백질을 트랜스펙션시킨 후 72시간 후에 배양 상청물을 수거하였다: (1) 090210-8=hDNAse1-WT-hIgG1 WT (서열번호:154); (2) 090210-9=hDNase1-G105R;A114F-hIgG1 WT (서열번호:159); (3) 091210-8=hRNase1-WT-hIgG1-WT-DNase1-G105R;A114F (서열번호:151), 및 (4) 091210-14=hRNase-WT-hIgG1-WT-DNase1-A114F (서열번호:152).

[0333] Protein A 아가로스 비드에 발현된 -Ig 융합 단백질을 용이하게 결합시키기 위해 중탄산염 버퍼(bicarbonate buffer)를 가지고 상기 상청물의 pH를 .0으로 조정하였다. 도 23의 패널 A는 플라스미드 DNA 효소분해의 젤 전기영동 분석을 나타내고: Protein A 아가로스 슬러리를 (샘플 당 50ul) PBS 중에서 세척하고 -Ig 융합 단백질을 면역침전시키기 위해 100ul 배양 상청물과 함께 4℃에서 하룻밤동안 인큐베이션시켰다. 면역침전물을 750 ul PBS 중에서 4-5회 세척하고, 약 3500 rpm에서 원심분리한 후 PBS를 흡입하였다. 최종 Protein A 침전물들을 1.5 ug 플라스미드 DNA (pDG 발현 벡터)를 함유한 20 mM Tris ph7.5. 2 mM CaCl2 및 2 mM MgCl2를 함유한 50 ul의 반응 버퍼 중에 재현탁시켰다. 반응물을 30분동안 37^0C에서 인큐베이션시키고, 65^0C에서 5분간 가열하였고, 상기 반응액 내에 존재하는 DNA를 1.5% TBE-아가로스 젤 상에서 전기영동시켰다.

[0334] 패널 B는 DNase Alert Kit (IDT/Ambion)를 사용하여 동일한 배양 상청물 상에서 수행된 뉴클레아제 활성 분석의 결과를 나타낸다. 동결건조된 DNase Alert Substrate (50 pmoles)를 함유한 반응 튜브를 상기 키트와 함께 공급된 5 ul의 뉴클레아제 프리 ddH2O, 5 ul 10X DNase 얼랏 버퍼(alert buffer), 및 40 ul의 protein A 슬러리를 가지고 재현탁시키고 하기와 같이 면역침전시켰다: 본 면역침전을 위해, 50 ul의 protein A 아가로스 비드를 50 ul의 배양 상청물과 함께 하룻밤 인큐베이션시켰다. 그런 다음 0.75 ml의 PBS로 5회 세척하였다. 최종 protein A 침전물들을 80 ul 의 뉴클레아제 프리 ddH2O에서 재현탁시키고 40 ul 의 슬러리(침전물의 절반)를 반응 튜브로 옮겼다. 음성 대조군으로서 거짓(mock) 트랜스펙션된 IP 및 ddH20 또한 셋업하였다. 양성 대조군은 상기 키트와 함께 제공된 DNase1을 함유하도록 셋업하였다(2 유닛). 반응액을 1 시간동안 37℃에서 인큐베이션시키고, 단파장 UV 트랜스일루미네이션(transillumination)에 노출시켜 형광을 가시화하였다. DNA 효소 분해의 상대적인 양이 형광 정도로 표시된다.

[0335] **실시예 22: DTg 마우스에서 mac-2 양성 세포의 심사**

[0336] 초기 루푸스 사망은 통상 신염(nephritis) 또는 신염을 치료하기 위한 면역억제로부터 기인한 감염 때문이다. 따라서, 새로운 치료법을 위해 극도로 중요한 결과는 신염의 개선이다. 인간 연구는 단백뇨(proteinuria) 및 크레아티닌(creatinine) 양의 측정에 한정되는 반면, 마우스에서는 조직학 및 면역세포화학에 의해 신장에 대한 손상 및 염증을 정확히 측정할 수 있다. 본 발명자들은 TLR7.1 x RNase 더블 트랜스제닉 (DTg) 마우스가 더 낮은 anti-RNA 항체, 더 낮은 B 세포 활성화, 더 적은 면역 침전물(deposits) 및 더 적은 PAS 양성 염색 사구체를 나타낸다는 것을 보고하였다. 본 발명자들은 안티-Mac-2 (galectin3) 항체 (Iyoda et al. Nephrol Dial Transplant 22: 3451, 2007)를 이용하여 신장의 대식세포 침윤(macrophage infiltration)을 더 비교하였다. 단일 또는 더블 Tg로부터 얻어진 신장의 동결 부분을 Mac-2+ 대식세포의 수 뿐만 아니라 상기 기재된 사구체 사이즈(Iyoda et al)에 대해서도 심사하였다. 무작위로 선택된 20개의 사구체 (신장의 외부면으로부터 내부면까지)를 양성 세포에 대해 계수하였다. 단일 Tg 마우스(데이터는 나타내지 않음)에 비해 DTg의 사구체 내 mac-2 양성 염색 세포가 훨씬 적었다. 각 그룹 내에 n=4-5인 파일럿 연구에서 마우스 당 20개 사구체를 계수한 결과, 단일(single) 대 DTg 각각의 평균 +/- SE가 3.8+/-1.1 및 1.4+/-0.2이었고, p=0.05 이었다. 또한, 본 발명자들은 사구체 다발의 크기를 정량하였고 그 결과 DTg 마우스에서 사구체 다발 크기의 현저한 감소를 관찰하였다(단일(single) 대 DTg 각각 179+/- 41 대 128+/- 16.8 um2, p=0.037).

[0337] **실시예 23: 정제된 쥐의 RNaseA-Ig 융합 단백질의 Km**

[0338] 이가(divalent) RNase-Ig 융합 단백질 (서열번호:150)의 기능적 특징들을 더 정의하기 위해, 본 발명자들은 Michaelis 항수, Km 결정을 수행하였다. 도 23에 나타난 바와 같이, 상기 효소는 280 nM의 예비적 Km (provisional Km) (비교로써, RNase A는 기질로서 polyC를 사용하여 34 nM의 Km을 가짐)을 갖는 고친화성을 갖는다(delCardayre et al, Prot Eng 8:261, 1995)). 도 23은 Rnase Alert Substrate (Ambion/IDT)를 이용하여 분석하고 형광을 Spectramax M2 microplate Reader를 이용하여 형광 정량한 효소 동력학을 나타낸다. Softmax Pro software (Molecular Devices)를 이용하여 데이터를 분석하였다. 다른 기질 농도들에서 반응율을 측정하였고 데이터는 Lineweaver-Burk plot으로 나타내었다. 부피에 대해 보정된(corrected for volume) 겉보기(apparent) Km는 280 nM이다.

[0339] **실시예 24. 안티-RNA 항체에 대한 564Igi Tg 마우스의 분석**

[0340] 564 Igi Tg 마우스: Dr. Imanishi-Kara는 H564 하이브리도마 유래의 재정렬된 VDJ 유전자를 내인성(endogenous) *Igh* 및 *Igk* 좌위(loci)로 삽입시켜 B6 background 상에 564Igi 마우스를 생성시켰다. 이러한 마우스의 혈청은 고정된 세포의 세포질과 인 (nucleoli)을 염색시켰는데, 이것은 우세한 안티-RNA 특이성을 나타내는 것이다. 이러한 마우스들이 TRL7 결핍이 되었을 때 항체 생산이 저해되었다는 것은 항체 생산의 자극이 실제로 RNA임을 나타내는 것으로서 이는 본 발견과 일치하며 본 출원과 특별한 관련이 있는 것이다. 이 마우스 계통은 후발성 사구체신염(late onset glomerulonephritis)을 발달시킨다. 본 발명자들은 H564에 대해 트랜스제닉인 마우스, 및 564Ig 및 RNase 트랜스유전자를 동시에 발현시키는 더블 트랜스제닉 마우스에서의 안티-RNA 항체 발현을 분석하였다. 도 24는 트랜스제닉 마우스가 나이가 들어감에 따른 연속적 간격으로 마우스 혈청 내의 안티-RNA 항체의 수준을 비교한 것이다.

[0341] Gavalchin, J., R.A. Seder, and S.K. Datta. 1987. NZB X SWR model of lupus nephritis. I. Cross-reactive idiotypes of monoclonal anti-DNA antibodies in relation to antigenic specificity, charge, and allotype. Identification of interconnected idiotype families inherited from the normal SWR and the autoimmune NZB parents. *J. Immunol.* 138:128-137; 및 Berland, R., L. Fernandez, E. Kari, J.H. Han, I. Lomakin, S. Akira, H.H. Wortis, J.F. Kearney, A.A. Ucci, and T. Imanishi-Kari. 2006. Toll-like receptor 7-dependent loss of B cell tolerance in pathogenic autoantibody knockin mice. *Immunity* 25:429-440을 참고하라.

[0342] **실시예 25: 하이브리드 뉴클레아제 분자 생물학적 활성의 인비트로 평가**

[0343] 하나 이상의 하이브리드 뉴클레아제 분자들을 예컨대 상기 실시예에 기재된 바와 같이 친화성 또는 이온 교환 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 몇몇 예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 폴리펩티드이다. 몇몇 예에서, 하이브리드 뉴클레아제 분자는 표 2의 하나 이상의 시퀀스를 포함한다. 몇몇 예에서, 상기 분자는 서열번호:161, 162, 또는 163이다. 몇몇 예에서, 상기 분자는 서열번호:145 및 서열번호:149를 포함한다. 일부 예에서 상기 분자는 서열번호:151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 또는 207이다. 하이브리드 뉴클레아제 분자는 본 명세서에 개시된 것 중 하나일 수 있고(표 2 참조) 본 명세서에 개시된 시퀀스들로부터 예컨대 뉴클레아제 도메인을 얻고 이를 Fc 도메인에 결합시킴으로써; 또는 예컨대 뉴클레아제 도메인을 얻고 이를 링커 도메인을 갖는 Fc 도메인에 결합시킴으로써 제작될 수 있다. 다양한 링커 도메인(예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은)이 Fc 도메인 및/또는 뉴클레아제 도메인을 결합시키기 위해 사용될 수 있다. 예컨대, 링커 도메인 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 또는 길이가 더 긴 아미노산이 사용될 수 있다. 분자들은 그들이 원하는 뉴클레아제 기능을 가짐을 확인하기 위해 정량적 분석법을 이용하여 인비트로에서 특이적 뉴클레아제 활성에 대해 분석할 수 있다. 그런 다음 특이적 활성은 RNase 또는 DNase Alert Kit 시약과 같은 기질, 및 시간 함수로서 판독을 하기 위해 셋팅된 형광 플레이트 리더(fluorescence plate reader)를 이용하는 형광 기반 동력학 분석에 의해 결정할 수 있다. 또한, 단백질 용액들은 일반적으로 상업적으로 입수가능한 키트, 예컨대, Cape Cod ,Inc. (E. Palmouth, MA)사의 Pyrotell Limulus Amebocyte Lysate (LAL) kit를 이용하여 0.06 EU/ml의 검출 한계로 엔도톡신 오염에 대해 체크할 수 있다. 그런 다음 분자들은 다양한 인비트로 분석법들을 이용하여 생물학적 활성에 대해 분석될 수 있다.

[0344] 일련의 인비트로 분석법들은 배양액 중에 상기 분자들의 존재 또는 부재 하에 다양한 자극원에 대한 반응으로 인간 PBMC에 의한 사이토킨 생산에 대한 상기 분자들의 작용을 측정할 수 있다. 정상인의 또는 환자의 인간 PBMC (약 1x10e6 개 세포들)를 분석법에 따라 24, 48, 또는 96시간동안 배양된다. TLR 리간드, 공동자극성(costimulatory) 항체, 면역 복합체, 및 정상 또는 자가면역 혈청과 같은 자극원의 존재 하에 PBMC가 배양된다. 사이토킨 생산에 미치는 상기 분자의 영향을 상업적으로 입수 가능한 시약들, 예컨대 Biolegend (San Diego, CA)사의 항체 쌍 키트(antibody pair kits)를 이용하여 IL-6, IL-8, IL-10, IL-4, IFN-감마, TNF-알파에 대해 측정할 수 있다. 인비트로 배양물의 배양 상청물은 24, 48시간 또는 그 이후 시점에서 수거하여 상기 분자가 사이토킨 생산에 미치는 영향을 결정한다. 예컨대, 안티-인간 IFN-알파 항체 및 PBL interferon source (Piscataway, NJ)로부터 입수 가능한 표준 곡선 시약들을 이용하여 IFN-알파 생산이 측정된다. 유사한 세트의 분석법들이, 인간 림프구 서브군집(분리된 단핵구, B 세포, pDCs, T 세포 등)을 이용하여 수행되며; 예컨대 Miltenyi Biotech (Auburn, CA)로부터 상업적으로 입수 가능한 자성 비드 기반 분리 키트를 이용하여 정제될 수 있다.

[0345] 또한, CD5, CD23, CD69, CD80, CD86, 및 CD25와 같은 림프구 활성화 수용체의 발현에 상기 분자들이 미치는 영향은 자극 후 다양한 시점에서 평가된다. PBMC 또는 분리된 세포 서브군집들은 다중-컬러 플로우 사이토메트리를 통해 상기 분자들이 면역 세포 활성화와 관련된 다른 수용체들의 발현에 어떻게 영향을 미치는지를 결정할 수 있다.

[0346] 또 다른 분석법들을 이용하여 인비트로에서의 다른 림프구 서브군집들의 증식에 상기 분자들이 미치는 영향을 측정할 수 있다. 이러한 분석법들은 자극 전에 예컨대, 인간 PBMCs의 CFDA-SE 염색(Invitrogen, Carlsbad, CA)을 이용할 수 있다. 5mM CFSE은 PBS/0.5% BSA 중에서 10e7-10e8 PBMCS 또는 정제된 세포 서브셋으로 1:3000 희석되고 라벨링 반응물은 37℃에서 3-4분간 인큐베이션된 후 남은 CFSE를 제거하기 위해 RPMI/10% FBS 중에서 수회 세척된다. 그런 다음 CFSE 라벨링된 세포는 다양한 자극원들(TLR 리간드, 공동자극성 항체들(costimulatory antibodies) 등) 및 상기 분자들의 공동-배양 반응에서 염료(dye)-컨쥬게이션된 세포 서브군집 특이적 항체들을 이용한 플로우 사이토메트리에 의한 세포 증식 분석 전에 4일간 인큐베이션 된다.

[0347] 단핵구의 DC 및 대식세포로의 인비트로 성숙에 미치는 상기 분자들의 영향 또한 정상인 및 환자의 PBMC 샘플 둘 다를 이용하여 평가된다.

[0348] 하이브리드 뉴클레아제 분자의 유효성은 본 명세서에 개시된 하이브리드 뉴클레아제 분자로 처리된 세포로부터의 분석 결과를 대조군 제형으로 처리된 세포로부터의 분석 결과와 비교함으로써 입증된다. 일반적으로 처리 후 다양한 마커들(예컨대, 사이토킨, 세포-표면 수용체, 증식)의 수준들이 처리 전 존재하는 마커 수준에 비해 또는 대조군 그룹에서 측정된 수준에 비해 유효한 분자-처리 그룹에 있어 향상된다.

[0349] **실시예 26: 필요로 하는 포유동물로의 하이브리드 뉴클레아제 분자의 투여**

[0350] 포유동물 (예컨대, 마우스, 래트, 설치류, 인간, 기니피그)들이 본 연구에 사용된다. 포유동물에 표 2의 하나 이상의 시퀀스를 포함하는 하나 이상의 하이브리드 뉴클레아제 분자들 또는 대조군을 투여(예컨대, 정맥내)한다. 일부 실시예에서는 상기 분자는 서열번호:161, 162, 또는 163이다. 일부 실시예에서 상기 분자는 서열번호:145 및 서열번호:149를 포함한다. 일부 실시예에서 상기 분자는 서열번호:151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 166, 167, 169, 170, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 또는 207이다. 하이브리드 뉴클레아제 분자는 본 명세서에 개시된 것 중 하나일 수 있고 본 명세서에 개시된 시퀀스들로부터 예컨대 뉴클레아제 도메인을 얻고 이를 Fc 도메인에 결합시킴으로써; 또는 예컨대 뉴클레아제 도메인을 얻고 이를 링커 도메인을 갖는 Fc 도메인에 결합시킴으로써 제작될 수 있다(표 2 참조). 다양한 링커 도메인(예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은)이 Fc 도메인 및/또는 뉴클레아제 도메은을 결합시키기 위해 사용될 수 있다. 예컨대, 링커 도메인 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 또는 길이가 더 긴 아미노산이 사용될 수 있다. 일부 구체예에서 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 약제학적으로 허용가능한 담체로 제형화될 수 있다. 일부 예에서, 상기 분자는 상기 약제학적 조성물 섹션에서 기재된 바와 같이 제형화될 수 있다. 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 RNase 및/또는 DNase를 표적으로 한다.

[0351] 유용하다고 판단되는 경우 다양한 라운드의 투여량이 사용될 수 있다. IFN-알파 레벨, IFN-알파 반응 유전자 레벨, 자가항체 역가, 신장 기능 및 병리학 및/또는 순환성 면역 복합체 레벨에 미치는 영향들이 포유동물에서 모니터링된다. 유사한 연구가 다른 치료 프로토콜 및 투여 경로(예컨대 근육내 투여 등)로 수행된다. 하이브리드 뉴클레아제 분자의 유효성은 IFN-알파 레벨, IFN-알파 반응 유전자 레벨, 자가항체 역가, 신장 기능 및 병리학 및/또는 순환성 면역 복합체 레벨에 대해, 본 명세서에 개시된 하이브리드 뉴클레아제 분자로 처리된 포유동물과 대조군 제형으로 처리된 포유동물을 비교함으로써 입증될 수 있다.

[0352] 예컨대, 치료가 필요한 인간 환자가 선택되고 동정될 수 있다. 환자는 예컨대 SLE의 원인 또는 증상을 감소시킬 필요가 있는 환자일 수 있다. 환자의 동정은 임상 셋팅 또는 예컨대 셀프 테스팅 키트의 사용을 통해 환자의 집에서 하는 등 그 밖의 장소에서 행해질 수 있다.

[0353] 0 시간에서 적합한 제1투여량의 하이브리드 뉴클레아제 분자가 환자에게 투여된다. 하이브리드 뉴클레아제 분자는 본 명세서에 기재된 바와 같이 제형화될 수 있다. 7일, 14일 및 21일 등과 같은 제1투여량을 따르는 일정 시간 후에 환자의 컨디션이, 예컨대, IFN-알파 레벨, IFN-알파 반응 유전자 레벨, 자가항체 역가, 신장 기능 및 병리학 및/또는 순환성 면역 복합체 레벨을 측정함으로써 평가될 수 있다. 다른 관련 기준들 도한 측정될 수 있다. 투여 수와 강도는 발명자의 필요에 따라 조정된다.

[0354] 치료 후 환자의 IFN-알파 레벨, IFN-알파 반응 유전자 레벨, 자가항체 역가, 신장 기능 및 병리학 및/또는 순환성 면역 복합체 레벨이 치료 전의 레벨에 비해, 또는 유사하게 고통받지만 치료되지 않은/대조군 환자에서 측정된 레벨에 비해 떨어지고/떨어지거나 향상된다.

[0355] 또 다른 실시예에서, 치료가 필요한 설치류 대상이 선택되거나 동정된다. 상기 대상의 동정은 실험실 세팅 또는 그 밖의 장소에서 일어날 수 있다.

[0356] 0 시간에 적합한 제1투여량의 하이브리드 뉴클레아제 분자가 대상에게 투여된다. 상기 하이브리드 뉴클레아제 분자는 본 명세서에 개시된 바와 같이 제형화된다. 제1투여량을 따르는 일정 시간, 예컨대 7일, 14일, 21일 후에, 대상의 컨디션이 예컨대, IFN-알파 레벨, IFN-알파 반응 유전자 레벨, 자가항체 역가, 신장 기능 및 병리학 및/또는 순환성 면역 복합체 레벨을 측정함으로써 평가된다. 다른 관련 기준 또한 측정될 수 있다. 투여 수 및 강도가 환자의 필요에 따라 조정된다.

[0357] 치료 후 환자의 IFN-알파 레벨, IFN-알파 반응 유전자 레벨, 자가항체 역가, 신장 기능 및 병리학 및/또는 순환성 면역 복합체 레벨은 치료 전의 레벨들 또는 유사하게 고통받고 있지만 치료되지 않은/대조군 대상에 비해 낮고/낮거나 향상된다.

[0358] 본 발명은 바람직한 구체예와 다양한 대안 구체예들을 참고로 하여 구체적으로 보여지고 기술되지만, 본 발명의 사상 및 범위에서 벗어나지 않는 한, 형태 및 구체적인 사항들에 있어서 다양한 변화가 가능함은 당업자에게 자명할 것이다.

[0359] 본 명세서에서 인용된 모든 참고문헌들, 등록된 특허 및 특허출원들은 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로서 본 명세서에 통합된다.

[0360] [표 1]

[0361]

표 1		
		RNase 및 DNase에 대한 프라이머 리스트-Ig 융합유전자구성
서열번호:	**이름**	**시퀀스**
	–	**인간 프라이머(human primers):**
30	mahIgG1CH2M	tgtccaccgtgtccagcacctgaactcctgggtggatcgtcagtcttcc
31	huIgG1-H1	agatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgt
32	hIgG1-5scc	gaagatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgt
33	hIgG1SSSH	gttagatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatct
34	mahIgG1S	tctagattatcatttacccggagacagagagaggctcttctgcgtgtagtg
35	P331S	aaggtctccaacaaagccctcccagcctccatcgagaaaacaatctcc
36	P331AS	gttttctcgatggaggctgggagggctttgttggagacc
37	5'hrnase	AAG CTT GCC ACC ATG GCT CTG GAG AAG TCT CTT GTC CGG CTC C
38	3'hrnasebx	ctcgagatctgtagagtcctccacagaagcatcaaagtgg
39	5'hrnaseage	accggtaaggaatcccgggccaagaaattcc
40	3'hRNaseRV	gatatcccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaattccag
41	3'hRNase-stop	gtttctagattattaggtagagtcctccacagaagcatcaaagtg
42	hdnase1L3-5NL	GGT AAG CTT GCC ACC ATG TCA CGG GAG CTG GCC CCA CTG CTG CTT
43	hdnase1L3-3bx	CTC GAG ATC TGA GGA GCG TTT GCT CTT TGT TTT CTT CCT TAG
44	hDNase1L3-5age	accggtatgaggatctgctccttcaacgtcaggtcctttgg
45	5'hDNase1-age	GTT ACC GGT CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG
46	5'hDNase1-bx	GTT CTC GAG ATC TTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG
47	3'hDNase1-RV	GTT GAT ATC CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG
48	3'hDNase1-stop	GTT TCT AGA TTA TCA CTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG
49	hDNase1 s105-114	GAT GGC TGC GAG CCC TGC AGG AAC GAC ACC TTC AAC CGA GAG CCA TTC ATT GTC AGG TTC
50	hDNase1-as114-105	GAA CCT GAC AAT GAA TGG CTC TCG GTT GAA GGT GTC GTT CCT GCA GGG CTC GCA GCC ATC
51	hDNase1-as114	GGA GAA GAA CCT GAC AAT GAA TGG CTC TCG GTT GAA GGT
52	hDNase1-s114	ACC TTC AAC CGA GAG CCA TTC ATT GTC AGG TTC TTC TCC
53	hTrex1-5'age	accggtatgggccctggagctcgcagacagggcag
54	hTrex1-3'bx	ctcgagatctttggtcctagcagaggctgtgacc
55	hTrex1 -5' AX	accggtctcgagatgggccctggagctcgcagacagg
56	hTrex1-3'xho#2	ctcgagtttggtcctagcagaggctgtgacc
		쥐의 프라이머(Murine Primers):
57	mTrex1-5'age	accggtatgggctcacagaccctgccccatggtcaca

58	mTrex1-3'bx	ctcgagatctgttgttccagtggtagccggagtgccgtacatg
59	mdnase1L3-5NL	GTT AAG CTT GCC ACC ATG TCC CTG CAC CCA GCT TCC CCA CGC CTG
60	mdnase1L3-3bx	CTC GAG ATC TGA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG
61	mrib1-NL	gTT AAg CTT gCC ACC ATg ggT CTg gAg AAg TCC CTC ATT CTg
62	mrib3NH2	ggC TCg AgC ACA gTA gCA TCA AAg tGG ACT ggT ACg TAg g
63	muIgG2aCH2	cctccatgcaaatgcccagcacctaacctcttgggtggatcatccgtct tcatcttcc
64	mIgG2a-5	agatctcgagcccagaggtcccacaatcaagccctctcctccatgcaaa tgcc
65	mIgG2a-5scc	gaagatctcgagcccagaggtcccacaatcaagccctctcctcca
66	muIgG2aSSSH	atcaagccctctcctccatctaaatccccagcacctaac
67	mIgG2aKP5	agtggcaaggagttcaaatgctcggtcaagaagaaagacctcccagcgt ccatcgag
68	mIgG2aKP3	ggttctctcgatggacgctgggaggtctttgttgttgaccgagcatttg aactcc
69	mIgG2a3S	gtttctagattatcatttacccggagtccgagagaagctcttagtcgt
		다른 꼬리 돌연변이 및 다중특정 융합 유전자에 대한 다른 프라이머:
70	hIgG1-3ns-ns	gctagctccgtcgactttacccggagacagagagagg
71	K322S	gactggctgaatggcaaggagtacaagtgctcggtctccaacaaagccc tc
72	K322AS	gagggctttgttggagaccgagcacttgtaagacttgccattcagccag tc
73	hIgG1N297S	ccgcgggaggagcagtacagcagcacgtaccgtgtggtcagcgtc
74	hIgG1N297S3	gacgctgaccacacggtacgtgctgctgtactgctcctcccgcgg
75	mIgG2aNS	gatatctctagatttacccggagtccgagagaagctcttagtcgt
76	mIgG2a3ns-sal	gatatctccggagtcgactttacccggagtccgagagaagctcttag
77	mIgG2N297S5	cacaaacccatagagaggattacagcagtactctccgggtggtc
78	mIgG2N297S3	gaccacccggagagtactgctgtaatcctctctatgggtttgag
79		
80	g4s4clnk3	GAT ATC ACC GGT AGA ACC ACC TCC ACC ACT CCC ACC TCC TCC AGT GCC TCC
81	g4s4clnk5	GTC GAC TCC GGA GGA GGT GGC TCA GGT GGT GGA GGC AGT GGA GGA GGT GG
82	Nlnkgly5	aaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtg
83	Nlnkgly3	cccatgatatcctgcacgctggggctgctc
84	hdnase1age	ACC GGT ATG AGG ATC TGC TCC TTC AAC GTC AGG TCC TTT GG
85	hdnase1L3-3S	AGA TCT TTA TCA GGA GCG TTT GCT CTT TGT TTT CTT CCT TAG
86	mdnase1L3-3S	TCT AGA TTA TCA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG
87	mdnase1L3-age	ACC GGT CTA AGG CTC TGC TCC TTC AAT GTG AGG TCC TTT GGA
88	mrib-L5'	gAT ACC ACC ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg TTT CAg
89	mrib5X	AAA TCT AgA CCT CAA CCA ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg TTT CAg
90	mrib3X	TCT AgA CTA TCA CAC AgT AgC ATC AAA gTg gAC Tgg TAC gTA

[0362]

91	hRNaseG88D-S	agactgccgcctgacaaacgactccaggtaccc
92	hRNAseG88D-AS	gggtacctggagtcgtttgtcaggcggcagtct
93	g4s5-5-1	GGC TCA GGT GGT GGA GGA TCT GGA GGA GGT GGC TCA GGT GGT GGA GGA TCT G
94	g4s5-2s	GTT AGA TCT CTC CGG AGG AGG TGG CTC AGG TGG TGG AGG ATC TGG A
95	g4s5-asxho	CTC GAG ACT CCC ACC TCC TCC AGA TCC TCC ACC ACC TGA GCC ACC T
96	g4s4-5'	AAA GAT CTC TCC GGA GGA GGT GGC TCA GGT GGT GGA GGA TCT GGA GGA GG
97	g4s4-3'	CTC GAG ACC GGT AGA ACC ACC TCC ACC ACT CCC ACC TCC TCC AGA TCC TC
98	g4s5-5	GTT AGA TCT CTC CGG AGG AGG TGG CTC A
99	g4s5-3	ACC GGT CTC GAG ACT CCC ACC TCC TCC AGA TC

[0363]

[0364] [표 2]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
100	g4s4lnk ("(G4s)4")	agatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggag tggtggaggtggttctaccggtctcgag
101	G4S5-1 ("(G4S)5")	agatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctc aggtggtggaggatctggaggaggtgggagtaccggtctcgag
102	G4S5-2 ("(G4S)5")	agatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctc aggtggtggaggatctggaggaggtgggagtctcgag
103	3′hRNase G88D	gtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcaggatatc ccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcatatggac tcagacagttccccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatgatgaggcgc cggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcacgagccc ctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaagaacggg cagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgccgcctg acaaacgactccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaaggagaga cacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccactttgatgct tctgtggaggactctacctaataatctaga
104	hDNase1-3′-G105R;A114F	gatatcctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcaggaac gacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccgggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccaccttccagtggctgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttcccgactcggctcttccc tttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtggaggtgatgctgaagtgataatctaga
105	hDNase1-3′-WT	gatatcctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccgggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccaccttccagtggctgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttcccgactcggctcttccc tttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtggaggtgatgctgaaatgataatctaga
106	hDNase1-3′A114F	gatatcctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccgggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttа gaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc

[0365]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
		tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccaccttccagtggctgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttcccgactcggctcttccc tttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtggaggtgatgctgaagtgataatctaga
107	hDNase1-5′-G105R;A114F	accggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcaggaac gacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccgggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccaccttccagtggctgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttcccgactcggctcttccc tttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctcgag
108	hDNase1-5′-WT	accggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccgggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccaccttccagtggctgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttcccgactcggctcttccc tttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctcgag
109	hDNase1-5′-A114F	accggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccgggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccaccttccagtggctgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttcccgactcggctcttccc tttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctcgag
110	hIgG1(SCC)	agatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagc acctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaagga caccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag ccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca taatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggt cagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtg caaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagc caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatga gctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccag cgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagac cacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcac

[0366]

[0367]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
		cgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgca tgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaa atgataatctaga
111	hDNase1+ VK3LP	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcgggaacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttcccttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaagtga
112	hDNase1L 3	atgtcacgggagctggccccactgctgcttctcctcctctccatccacagcgcc ctggccatgaggatctgctccttcaacgtcaggtcctttggggaaagcaagcag gaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggtcatcaaacgctgtgacatc atactcgtgatggaaatcaaggacagcaacaacaggatctgccccatactgatg gagaagctgaacagaaattcaaggagaggcataacatacaactatgtgattagc tctcggcttggaagaaacacatataaagaacaatatgcctttctctacaaggaa aagctggtgtctgtgaagaggagtttatcactaccatgactatcaggatggagac gcagatgtgttttccagggagccctttgtggtctggttccaatctccccacact gctgtcaaagacttcgtgattatccccctgcacaccaccccagagacatccgtt aaggagatcgatgagttggttgaggtctacacggacgtgaaacaccgctggaag gcggagaatttcattttcatgggtgacttcaatgccggctgcagctacgtcccc aagaaggcctggaagaacatccgcttgaggactgaccccaggtttgtttggctg atcggggaccaagaggacaccacggtgaagaagagcaccaactgtgcatatgac aggattgtgcttagaggacaagaaatcgtcagttctgttgttcccaagtcaaac agtgtttttgacttccagaaagcttacaagctgactgaagaggaggccctggat gtcagcgaccactttccagttgaatttaaactacagtcttcaagggccttcacc aacagcaaaaaatctgtcactctaaggaagaaaacaaagagcaaacgctcctag
113	human pancreat ic ribonucl ease	atgggtctggagaagtctcttgtccggctccttctgcttgtcctgatactgctg gtgctgggctgggtccagccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaattc cagcggcagcatatggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgt aaccaaatgatgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaac acctttgtgcacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaag gtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcac atcacagactgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccgg accagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtg ccagtccactttgatgctactgtgtag
114	huVK3LP+ mrib1+mI gG2A-C- 2S	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtagggaatctgcagcacagaagtttcagcggcag cacatggatccagatggttcctccatcaacagccccacctactgcaaccaaatg atgaaacgccgggatatgacaaatgggtcatgcaagcccgtgaacaccttcgtg catgagcccttggcagatgtccaggccgtctgctcccaggaaaatgtcacctgc aagaacaggaagagcaactgctacaagagcagctctgccctgcacatcactgac tgccacctgaagggcaactccaagtatcccaactgtgactacaagaccactcaa taccagaagcacatcattgtggcctgtgaagggaacccctacgtaccagtccac tttgatgctactgtgctcgagcccagaggtctcacaatcaagccctctcctcca tgcaaatgcccagcacctaacctcttgggtggatcatccgtcttcatcttccct ccaaagatcaaggatgtactcatgatctccctgagccccatggtcacatgtgtg gtggtggatgtgagcgaggatgacccagacgtccagatcagctggtttgtgaac aacgtggaagtacacacagctcagacacaaacccatagagaggattacaacagt actctccgggtggtcagtgccctccccatccagcaccaggactggatgagtggc aaggagttcaaatgctcggtcaacaacaaagacctcccagcgtccatcgagaga accatctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatatgtcttgcct

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
		ccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagtctgacctgcatgatcaca ggcttcttacctgccgaaattgctgtggactggaccagcaatgggcgtacagag caaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactctgatggttcttacttcatg tacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagaggaagtcttttcgcc tgctcagtggtccacgagggtctgcacaatcaccttacgactaagagcttctct cggactccgggtaaatgataatctagaa
115	huVK3LP-hRNaseWT-hIgG1(SCC)-NLG-hDNAse1-105-114	aagcttgccgccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatgatg aggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcac gagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccacttt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggtctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaagtcgacggtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgcaggatatcctgaagatcgcagccttcaacatccagaca tttggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatc ctgagccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgact gccgtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcac tacgtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttc gtgtacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggc tgcgagccctgcgggaacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttc ttctcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggcc ccgggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtc caagagaaatggggctcggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggc tgcagctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagcccc accttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcac tgtgcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgtt cccgactcggctcttccctttaacttccagnctgcctatggcctgagtgaccaa ctggcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaagtgataa tctaga
116	huVK3LP-hRNaseWT-hIgG1(SCC)-NLG-hDNAse1-114F	aagcttgccgccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatgatg aggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcac gagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccacttt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc

[0368]

[0369]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
		ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggtctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaagtcgacggtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgcaggatatcctgaagatcgcagccttcaacatccagaca tttggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatc ctgagccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgact gccgtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcac tacgtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttc gtgtacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggc tgcgagccctgcgggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttc ttctcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggcc ccgggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtc caagagaaatggggcttagaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggc tgcagctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagcccc accttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcac tgtgcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgtt cccgactcggctcttccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaa ctggcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaagtgataa tctaga
117	huVK3LP-hRNaseWT-hIgG1(SCC)-NLG-hDNase1-WT	aagcttgccgccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatgatg aggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcac gagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccacttt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggtctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaagtcgacggtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgcaggatatcctgaagatcgcagccttcaacatccagaca tttggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatc ctgagccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgact gccgtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcac tacgtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttc gtgtacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggc tgcgagccctgcgggaacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttc ttctcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggcc ccgggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtc caagagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggc tgcagctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagcccc accttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcac tgtgcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgtt cccgactcggctcttccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaa ctggcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaaatgataa tctaga
118	hVK3LP-hDNase1(	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt

[0370]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
	WT)-hIgG1(SCC)	ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcgggaacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttcccttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactc ctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaag acaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga	
119	hVK3LP-hDNase1-A114F-hIgG1(SCC)	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcgggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttagaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttcccttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactc ctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaag acaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga	
120	hVK3LP-hDNase1-G105R;A1	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg	

[0371]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
	14F-(G4S)4-hIgG1(SCC)"(G4S)4"	agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttcccttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaa cccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaatgataatctaga
121	hVK3LP-hDNase1-G105R;A1 14F-(G4S)5-1-hIgG1(SCC)"(G4S)5"	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccacccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttcccttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtgga ggatctggaggaggtgggagtaccggtctcgagcccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaatgataatctaga
122	hVK3LP-hDNAse1-	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
	G105R;A114F-(G4S)5-2-hIgG1(SCC)("(G4S)5"	ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttcccttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtgga ggatctggaggaggtgggagtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacaca tgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttc ccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtg gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaac agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgag aaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg cccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtc aaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg gagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttc tcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctc tctctgtctccgggtaaatgataatctaga
123	hVK3LP-hDNase1-G105R;A114F-hIgG1(SCC)	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttcccttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactc ctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaag acaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga
124	hVK3LP-hRNase(M	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag

[0372]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
	T)-hIgG1(SCC)	catatggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacgactccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatcttctgacaaa actcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtc ttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgag gtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaac tggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggac tggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg tacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacc tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggc tccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcag aagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatctaga
125	hVK3LP-hRNase(WT)-(G4S)4lnk-hIgG1(SCC)("(G4S)4"	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggaggtggctcaggt ggtggaggatctggaggaggtgggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgcg ggtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagca cctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac acccatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtc agcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgc aaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcc
126	hVK3LP-hRNase(WT)-(G4S)5-2-lnk-hIgG1(SCC)("(G4S)5"	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggaggtggctcaggt ggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggg agtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagca cctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggac acccatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtc agcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgc aaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcc

[0373]

[0374]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
		aaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgag ctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc acgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcacc gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcat gaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaa tgataatctaga
127	hVK3LP-hRNase(WT)-hIgG1(SCC)	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatcttctgacaaa actcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtc ttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgag gtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaac tggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggac tggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg tacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacc tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggc tccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcag aagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatctaga
128	murine Trex1 (FL) transcript variant 1	atgggctcacagaccctgccccatggtcacatgcagaccctcatcttcttagac ctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccgaagtcacagagctgtgcctg ctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttccatttctcagggacatcca cctccagtgcccagaccgccccgtgtggtggacaagctctctctgtgcattgct ccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatcacaggtctgagcaaagct gagctggaagtacaggggcgtcaacgcttcgatgacaacctggccatcctgctc cgagccttcctgcagcgccagccacagccttgctgccttgtggcacacaacggt gaccgctatgactttcctctgctccagacagagcttgctaggctgagcactccc agtcccctagatggtaccttctgtgtggacagcatcgctgccctaaaggccttg gaacaagctagcagcccctcagggaatggttcgaggaaaagctacagcctgggc agcatctacacccgcctgtactggcaagcaccgacagactcacatactgctgaa ggtgatgttctaaccctgctcagcatctgtcagtggaagccacaggccctactg cagtgggtggacgaacatgcccggcccttagcaccgtcaagcccatgtacggc actccggctaccactggaacaacagatctcgag
129	mTREX1minec	atgggctcacagaccctgccccatggtcacatgcagaccctcatcttcttagac ctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccgaagtcacagagctgtgcctg ctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttccatttctcagggacatcca cctccagtgcccagaccgccccgtgtggtggacaagctctctctgtgcattgct ccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatcacaggtctgagcaaagct gagctggaagtacaggggcgtcaacgcttcgatgacaacctggccatcctgctc cgagccttcctgcagcgccagccacagccttgctgccttgtggcacacaacggt gaccgctatgactttcctctgctccagacagagcttgctaggctgagcactccc agtcccctagatggtaccttctgtgtggacagcatcgctgccctaaaggccttg gaacaagctagcagcccctcagggaatggttcgaggaaaagctacagcctgggc agcatctacacccgcctgtactggcaagcaccgacagactcacatactgctgaa ggtgatgttctaaccctgctcagcatctgtcagtggaagccacaggccctactg cagtgggtggacgaacatgcccggcccttagcaccgtcaagcccatgtacggc actccggctaccactggaacaacagatctcgag

[0375]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
130	murine Trex1-(G4S)4-mIgG2a-c("(G4S)4")	aagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtatgggctcacagaccctgccccatggtcacatgcag accctcatcttcttagacctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccgaa gtcacagagctgtgcctgctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttcc atttctcagggacatccacctccagtgcccagaccgccccgtgtggtggacaag ctctctctgtgcattgctccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatc acaggtctgagcaaagctgagctggaagtacaggggcgtcaacgcttcgatgac aacctggccatcctgctccgagccttcctgcagcgccagccacagccttgctgc cttgtggcacacaacggtgaccgctatgactttcctctgctccagacagagctt gctaggctgagcactcccagtcccctagatggtaccttctgtgtggacagcatc gctgccctaaaggccttggaacaagctagcagcccctcagggaatggttcgagg aaaagctacagcctgggcagcatctacacccgcctgtactggcaagcaccgaca gactcacatactgctgaaggtgatgttctaaccctgctcagcatctgtcagtgg aagccacaggccctactgcagtgggtggacgaacatgcccgggccctttagcacc gtcaagcccatgtacggcactccggctaccactggaacaacagatctctccgga ggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcagggagtggtgga ggtggttctaccggtctcgagcccagaggtcccacaatcaagccctctcctcca tgcaaatgcccagcacctaacctcttgggtggatcatccgtcttcatcttccct ccaaagatcaaggatgtactcatgatctccctgagccccatggtcacatgtgtg gtggtggatgtgagcgaggatgacccagacgtccagatcagctggtttgtgaac aacgtggaagtacacacagctcagacacaaacccatagagaggattacaacagt actctccgggtggtcagtgccctccccatccagcaccaggactggatgagtggc aaggagttcaaatgctcggtcaacaacaaagacctcccagcgtccatcgagaga accatctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatatgtcttgcct ccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagtctgacctgcatgatcaca ggcttcttacctgccgaaattgctgtggactggaccagcaatgggcgtacagag caaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactctgatggttcttacttcatg tacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagaggaagtcttttcgcc tgctcagtggtccacgagggtctgcacaatcaccttacgactaagagcttctct cggactccgggtaaatgataatctaga
131	murine Trex1-(G4S)5-mIgG2a-c("(G4S)5"	aagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtatgggctcacagaccctgccccatggtcacatgcag accctcatcttcttagacctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccgaa gtcacagagctgtgcctgctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttcc atttctcagggacatccacctccagtgcccagaccgccccgtgtggtggacaag ctctctctgtgcattgctccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatc acaggtctgagcaaagctgagctggaagtacaggggcgtcaacgcttcgatgac aacctggccatcctgctccgagccttcctgcagcgccagccacagccttgctgc cttgtggcacacaacggtgaccgctatgactttcctctgctccagacagagctt gctaggctgagcactcccagtcccctagatggtaccttctgtgtggacagcatc gctgccctaaaggccttggaacaagctagcagcccctcagggaatggttcgagg aaaagctacagcctgggcagcatctacacccgcctgtactggcaagcaccgaca gactcacatactgctgaaggtgatgttctaaccctgctcagcatctgtcagtgg aagccacaggccctactgcagtgggtggacgaacatgcccgggccctttagcacc gtcaagcccatgtacggcactccggctaccactggaacaacagatctctccgga ggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtggagga tctggaggaggtgggagtctcgagcccagaggtcccacaatcaagccctctcct ccatgcaaatgcccagcacctaacctcttgggtggatcatccgtcttcatcttc cctccaaagatcaaggatgtactcatgatctccctgagccccatggtcacatgt gtggtggtggatgtgagcgaggatgacccagacgtccagatcagctggtttgtg aacaacgtggaagtacacacagctcagacacaaacccatagagaggattacaac agtactctccgggtggtcagtgccctccccatccagcaccaggactggatgagt ggcaaggagttcaaatgctcggtcaacaacaaagacctcccagcgtccatcgag agaaccatctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatatgtcttg cctccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagtctgacctgcatgatc acaggcttcttacctgccgaaattgctgtggactggaccagcaatgggcgtaca gagcaaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactctgatggttcttacttc atgtacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagaggaagtcttttc gcctgctcagtggtccacgagggtctgcacaatcaccttacgactaagagcttc tctcggactccgggtaaatgataatctaga
132	NLG	gtcgacggcgcggccgccagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcaggat

[0376]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
	linker	atc
133	murine Trex1-Trex1-(G4S)5-mIgG2a-c("(G4S)5"	aagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtatgggctcacagaccctgccccatggtcacatgcag accctcatcttcttagacctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccgaa gtcacagagctgtgcctgctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttcc atttctcagggacatccacctccagtgcccagaccgccccgtgtggtggacaag ctctctctgtgcattgctccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatc acaggtctgagcaaagctgagctggaagtacaggggcgtcaacgcttcgatgac aacctggccatcctgctccgagccttcctgcagcgccagccacagccttgctgc cttgtggcacacaacggtgaccgctatgactttcctctgctccagacagagctt gctaggctgagcactcccagtcccctagatggtaccttctgtgtggacagcatc gctgccctaaaggccttggaacaagctagcagcccctcagggaatggttcgagg aaaagctacagcctgggcagcatctacacccgcctgtactggcaagcaccgaca gactcacatactgctgaaggtgatgttctaaccctgctcagcatctgtcagtgg aagccacaggccctactgcagtgggtggacgaacatgcccggccctttagcacc gtcaagcccatgtacggcactccggctaccactggaacaacagatctcatgggc tcacagaccctgccccatggtcacatgcagaccctcatcttcttagacctggaa gccactggcctgccttcgtctcggcccgaagtcacagagctgtgcctgctggct gtccacagacgtgctctggagaacacttccatttctcagggacatccacctcca gtgcccagaccgccccgtgtggtggacaagctctctctgtgcattgctccaggg aaagcctgtagccctggggccagtgagatcacaggtctgagcaaagctgagctg gaagtacaggggcgtcaacgcttcgatgacaacctggccatcctgctccgagcc ttcctgcagcgccagccacagccttgctgccttgtggcacacaacggtgaccgc tatgactttcctctgctccagacagagcttgctaggctgagcactcccagtccc ctagatggtaccttctgtgtggacagcatcgctgccctaaaggccttggaacaa gctagcagcccctcagggaatggttcgaggaaaagctacagcctgggcagcatc tacacccgcctgtactggcaagcaccgacagactcacatactgctgaaggtgat gttctaaccctgctcagcatctgtcagtggaagccacaggccctactgcagtgg gtggacgaacatgcccggccctttagcaccgtcaagcccatgtacggcactccg gctaccactggaacaacagatctctccggaggaggtggctcaggtggtggagga tctggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtctcgag cccagaggtcccacaatcaagccctctcctccatgcaaatgcccagcacctaac ctcttgggtggatcatccgtcttcatcttccctccaaagatcaaggatgtactc atgatctccctgagccccatggtcacatgtgtggtggtggatgtgagcgaggat gacccagacgtccagatcagctggtttgtgaacaacgtggaagtacacacagct cagacacaaacccatagaggaggattacaacagtactctccgggtggtcagtgcc ctccccatccagcaccaggactggatgagtggcaaggagttcaaatgctcggtc aacaacaaagacctcccagcgtccatcgagagaaccatctcaaaacccagaggg ccagtaagagctccacaggtatatgtcttgcctccaccagcagaagagatgact aagaaagagttcagtctgacctgcatgatcacaggcttcttacctgccgaaatt gctgtggactggaccagcaatgggcgtacagagcaaaactacaagaacaccgca acagtcctggactctgatggttcttacttcatgtacagcaagctcagagtacaa aagagcacttgggaaagaggaagtcttttcgcctgctcagtggtccacgagggt ctgcacaatcaccttacgactaagagcttctctcggactccgggtaaatgataa tctaga
134	huVK3LP-huTREX1-72aa-(g4s)4-hIgG1(SCC)("(G4S)4"	aagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtatgggccctggagctcgcagacagggcaggattgtg cagggaaggcctgagatgtgcttctgcccacccccctaccccactccctcccctt cggatcttaacactgggcactcacacacccacccccatgctcctctccaggctca gcagcaggtacgtacccaaccatgggctcgcaggccctgccccccggggcccatg cagaccctcatctttttcgacatggaggccactggcttgcccttctcccagccc aaggtcacggagctgtgcctgctggctgtccacagatgtgccctggagagcccc cccacctctcaggggccacctcccacagttcctccaccaccgcgtgtggtagac aagctctccctgtgtgtggctccggggaaggcctgcagccctgcagccagcgag atcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcatgggcgtcaatgttttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttcctgcggcgccagccacagccctgg tgcctggtggcacacaatggtgaccgctacgacttcccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggcctcaccagtgctctggatggtgccttctgtgtggatagc atcactgcgctgaaggccctggagcgagcaagcagcccctcagaacacggccca

[0377]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
		aggaagagctacagcctaggcagcatctacactcgcctgtatgggcagtcccct ccagactcgcacacggctgagggtgatgtcctggccctgctcagcatctgtcag tggagaccacaggccctgctgcggtgggtggatgctcacgccaggcctttcggc accatcaggcccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaa cccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaatgataatctaga
135	huVK3LP-huTREX1-72aa-(g4s)5-hIgG1(SCC)("(G4S)5"	aagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtatgggccctggagctcgcagacagggcaggattgtg cagggaaggcctgagatgtgcttctgcccaccccctaccccactccctcccctt cggatcttaacactgggcactcacacacccaccccatgctcctctccaggctca gcagcaggtacgtacccaaccatgggctcgcaggccctgcccccggggcccatg cagaccctcatctttttcgacatggaggccactggcttgcccttctcccagccc aaggtcacggagctgtgcctgctggctgtccacagatgtgccctggagagcccc cccacctctcaggggccacctcccacagttcctccaccaccgcgtgtggtagac aagctctccctgtgtgtggctccggggaaggcctgcagccctgcagccagcgag atcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcatgggcgtcaatgttttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttcctgcggcgccagccacagccctgg tgcctggtggcacacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggcctcaccagtgctctggatggtgccttctgtgtggatagc atcactgcgctgaaggccctggagcgagcaagcagcccctcagaacacggccca aggaagagctacagcctaggcagcatctacactcgcctgtatgggcagtcccct ccagactcgcacacggctgagggtgatgtcctggccctgctcagcatctgtcag tggagaccacaggccctgctgcggtgggtggatgctcacgccaggcctttcggc accatcaggcccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtgga ggatctggaggaggtgggagtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacaca tgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttc ccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtg gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaac agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgag aaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg cccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtc aaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg gagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttc tcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctc tctctgtctccgggtaaatgataatctaga
136	g4s4lnk("(G4S)4")	ggggsggggsggggsggggs
137	G4S5-1("(G4S)5")	ggggsggggsggggsggggsggggs

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
138	G4S5-2 ("(G4S)5")	ggggsggggsggggsggggsggggs
139	hDNase1-3′-G105R;A114F	lkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgklldn lnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcrndt fnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyldvqekwgled vmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydrivv agmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlk*
140	hDNase1-3′-WT	lkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgklldn lnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcgndt fnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyldvqekwgled vmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydrivv agmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlk*
141	hDNase1-3′A114F	lkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgklldn lnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcgndt fnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyldvqekwgled vmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydrivv agmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlk*
142	hDNase1-5′-G105R	lkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgklldn lnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcrndt fnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyldvqekwgled vmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydrivv agmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlk
143	hDNase1-5′-WT	lkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgklldn lnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcgndt fnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyldvqekwgled vmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydrivv agmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlk
144	hDNase1-5′-A114F	lkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgklldn lnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcgndt fnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyldvqekwgled vmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydrivv agmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlk
145	hIgG1(SCC)	lepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsh edpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykck vsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsd iavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhe alhnhytqkslslspgk
146	hRNase-G88D-3′	kesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmtqgrckpvntfvheplvdv qnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrltndsrypncayrtspkerhiiv acegspyvpvhfdasvedst*
147	human DNase1+VK3LP	metpaqllflllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlk*
148	DNase1L3	msrelapllllllsihsalamricsfnvrsfgeskqedknamdvivkvikrcdi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klvsvkrsyhyhdyqdgdadvfsrepfvvwfqsphtavkdfviiplhttpetsv keidelvevytdvkhrwkaenfifmgdfnagcsyvpkkawknirlrtdprfvwl igdqedttvkkstncaydrivlrgqeivssvvpksnsvfdfqkayklteeeald vsdhfpvefklqssraftnskksvtlrkktkskrs*
149	human pancreatic ribonucl	Mglekslvrllllvlillvlgwvqpslgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstyc nqmmrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmh itdcrltngsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasv*edst

[0378]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
	ease	
150	huVK3LP+mrib1+mIgG2A-C+2S	metpaqllfllllwlpdttgresaaqkfqrqhmdpdgssinsptycnqmmkrrd mtngsckpvntfvhepladvqavcsqenvtcknrksncyksssalhitdchlkg nskypncdykttqyqkhiivacegnpyvpvhfdatvleprgltikpsppckcpa pnllggssvfifppkikdvlmislspmvtcvvvdvseddpdvqiswfvnnvevh taqtqthredynstlrvvsalpiqhqdwmsgkefkcsvnnkdlpasiertiskp rgpvrapqvyvlpppaeemtkkefsltcmitgflpaeiavdwtsngrteqnykn tatvldsdgsyfmysklrvqkstwergslfacsvvheglhnhlttksfsrtpgk *
151	huVK3LP-hRNaseWT-hIgG1(SCC)-NLG-hDNase1-(G105R;A114F)	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtcknggqncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedstlepkssdkthtcpp cpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmheglhnhytqkslsls pgkvdgasspvnvsspsvqdilkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsryd ialvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpd qvsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdav aeidalydvyldvqekwgsedvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwl ipdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqai sdhypvevmlk**
152	huVK3LP-hRNaseWT-hIgG1(SCC)-NLG-hDNase1-114F	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtcknggqncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedstlepkssdkthtcpp cpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmheglhnhytqkslsls pgkvdgasspvnvsspsvqdilkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsryd ialvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpd qvsavdsyyyddgcepcgndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdav aeidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwl ipdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqai sdhypvevmlk*
153	huVK3LP-hRNaseWT-hIgG1(SCC)-NLG-hDNAse1-WT	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtcknggqncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedstlepkssdkthtcpp cpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmheglhnhytqkslsls pgkvdgasspvnvsspsvqdilkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsryd ialvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpd qvsavdsyyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdav aeidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwl ipdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqai sdhypvevmlk*
154	hVK3LP-hDNase1(WT)-hIgG1(SCC)	metpaqllfllllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlklepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpe vtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqd

[0379]

[0380]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
		wlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvslt clvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
155	hVK3LP-hDNase1-A114F-hIgG1 (SCC)	metpaqllfllllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcgndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlklepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpe vtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqd wlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvslt clvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
156	hVK3LP-hDNase1-G105R;A114F-(G4S)4-hIgG1 (SCC) ("(G4S)4")	metpaqllfllllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlkggggsggggsggggsggggslepkssdkthtcppcpapellggp svflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpr eeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprep qvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
157	hVK3LP-hDNase1G105R;A114F(G4s)5-hIgG1 (SCC) ("(G4S)5")	metpaqllfllllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlkggggsggggsggggsggggsggggslepkssdkthtcppcpape llggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakg qprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttp pvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
158	hVK3LP-hDNase1-G105R;A114F-(G4S)5-2-hIgG1 (SCC) ("(G4S)5")	metpaqllfllllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlkggggsggggsggggsggggsggggslepkssdkthtcppcpape llggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakg qprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttp pvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
159	hVK3LP-hDNase1-G105R;A114F-hIgG1 (SCC)	metpaqllfllllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlklepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpe vtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqd wlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvslt clvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
		nvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
160	hVK3LP-hRNase1(MT)-hIgG1(SCC)	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrltn dsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedstlepkssdkthtcpp cpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls pgk*
161	hVK3Lp-hRNase1(WT)-(G4S)4lnk-hIgG1(SCC)("(G4S)4")	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedstggggsggggsgggg sggggslepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcv vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvk gfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfs csvmhealhnhytqkslslspgk*
162	hVK3LP-hRNase(WT)-(G4S)5-2lnk-hIgG1(SCC)("(G4S)5")	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedstggggsggggsgggg sggggsggggslepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsl tclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
163	hVK3LP-hRNase(WT)-hIgG1(SCC)	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedstlepkssdkthtcpp cpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls pgk*
164	murine Trex1(FL)-transcript variant 1	mgsqtlphghmqtlifldleatglpssrpevtelcllavhrralentsisqghp ppvprpprvvdklslciapgkacspgaseitglskaelevqgrqrfddnlaill raflqrqpqpcclvahngdrydfpllqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkal eqasspsgngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllsicqwkpqall qwvdeharpfstvkpmygtpattgttnlrphaatattplatangspsngrsrrp kspppekvpeapsqegllaplslltlltlaiatlyglflaspgq*
165	mouse Trex1minec	mgsqtlphghmqtlifldleatglpssrpevtelcllavhrralentsisqghp ppvprpprvvdklslciapgkacspgaseitglskaelevqgrqrfddnlaill raflqrqpqpcclvahngdrydfpllqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkal eqasspsgngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllsicqwkpqall qwvdeharpfstvkpmygtpattgttdle
166	murine Trex1-(G4S)4-mIgG2a-c("(G4S)4")	metpaqllfllllwlpdttgmgsqtlphghmqtlifldleatglpssrpevtel cllavhrralentsisqghpppvprpprvvdklslciapgkacspgaseitgls kaelevqgrqrfddnlaillraflqrqpqpcclvahngdrydfpllqtelarls tpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsgngsrksyslgsiytrlywqaptdsht aegdvltllsicqwkpqallqwvdeharpfstvkpmygtpattgttggggsggg gsggggsggggsleprgptikpsppckcpapnllggssvfifppkikdvlmisl spmvtcvvvdvseddpdvqiswfvnnvevhtaqtqthredynstlrvvsalpiq hqdwmsgkefkcsvnnkdlpasiertiskprgpvrapqvyvlpppaeemtkkef sltcmitgflpaeiavdwtsngrteqnyknatvldsdgsyfmysklrvqkstw ergslfacsvvheglhnhlttksfsrtpgk*
167	murine	metpaqllfllllwlpdttgmgsqtlphghmqtlifldleatglpssrpevtel

[0381]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
	Trex1-(G4S)5-mIgG2a-c("(G4S)5")	cllavhrralentsisqghpppvprpprvvdklslciapgkacspgaseitgls kaelevqgrqrfddnlaillraflqrqpqpcclvahngdrydfpllqtelarls tpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsgngsrksyslgsiytrlywqaptdsht aegdvltllsicqwkpqallqwvdeharpfstvkpmygtpattgttggggsggg gsggggsggggsggggsleprgptikpsppckcpapnllggssvfifppkikdv lmislspmvtcvvvdvseddpdvqiswfvnnvevhtaqtqthredynstlrvvs alpiqhqdwmsgkefkcsvnnkdlpasiertiskprgpvrapqvyvlpppaeem tkkefsltcmitgflpaeiavdwtsngrteqnyknatvtvldsdgsyfmysklrv qkstwergslfacsvvheglhnhlttksfsrtpgk*
168	NLGlnk	vdgasspvnvsspsvqdi
169	Murine Trex-Trex1-(G4s)5-mIgG2a-c("(G4S)5")	metpaqllfllllwlpdttgmgsqtlphghmqtlifldleatglpssrpevtel cllavhrralentsisqghpppvprpprvvdklslciapgkacspgaseitgls kaelevqgrqrfddnlaillraflqrqpqpcclvahngdrydfpllqtelarls tpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsgngsrksyslgsiytrlywqaptdsht aegdvltllsicqwkpqallqwvdeharpfstvkpmygtpattgttmgsqtlph ghmqtlifldleatglpssrpevtelcllavhrralentsisqghpppvprppr vvdklslciapgkacspgaseitglskaelevqgrqrfddnlaillraflqrqp qpcclvahngdrydfpllqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsg ngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllsicqwkpqallqwvdehar pfstvkpmygtpattgttggggsggggsggggsggggsggggsleprgptikps ppckcpapnllggssvfifppkikdvlmislspmvtcvvvdvseddpdvqiswf vnnvevhtaqtqthredynstlrvvsalpiqhqdwmsgkefkcsvnnkdlpasi ertiskprgpvrapqvyvlpppaeemtkkefsltcmitgflpaeiavdwtsngr teqnyknatvtvldsdgsyfmysklrvqkstwergslfacsvvheglhnhlttks fsrtpgk*
170	huVK3LP-huTREX1-72aa-(g4s)4-hIgG1(SCC)("(G4S)4")	metpaqllfllllwlpdttgmgpgarrqgrivqgrpemcfcppptplpplrilt lgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lcllavhrcalespptsqgppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitgl stavlaahgrqcfddnlanlllaflrrqpqpwclvahngdrydfpllqaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgprksyslgsiytrlygqsppdsh taegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmygvtasartkggggsgg ggsggggsggggslepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisr tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvl hqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqv sltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrw qqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
171	huVK3LP-huTREX1-72aa-(g4s)5-hIgG1(SCC)("(G4S)5")	metpaqllfllllwlpdttgmgpgarrqgrivqgrpemcfcppptplpplrilt lgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lcllavhrcalespptsqgppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitgl stavlaahgrqcfddnlanlllaflrrqpqpwclvahngdrydfpllqaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgprksyslgsiytrlygqsppdsh taegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmygvtasartkggggsgg ggsggggsggggsggggslepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdt lmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdel tknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysklтv dksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
172	huVK3LP-hDNase1-G105R;A114F-(G4S)4-hIgG1(SCC)-NLG-hRNase1-WT("(G4S)4")	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatgggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc

[0382]

[0383]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
		gactcggctcttccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaa cccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtg caggatatcccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccac tttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga
173	huVK3LP-hDNase1-G105R;A114F-(G4S)4-hIgG1 (SCC)-NLG-hRNase1-WT ("(G4S)4")	metpaqllfllllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlkggggsggggsggggsggggslepkssdkthtcppcpapellggp svflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpr eeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprep qvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvdgassp vnvsspsvqdikesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmtqgrckpv ntfvheplvdvqnvcfqekvtcknggqncyksnssmhitdcrltngsrypncay rtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedst*
174	huVK3LP-hRNAseG88D-hIgG1_(SCC) P238S;K322S;P331S	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaa ttccagcggcagcatatggactcagacagttcccccagcagcagctccacctac tgtaaccaaatgatgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtg aacacctttgtgcacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaa aaggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatg cacatcacagactgccgcctgacaaacgactccaggtaccccaactgtgcatac cggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatat gtgccagtccactttgatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaa tcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgtccagcacctgaactcctgggt ggatcgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcc cggacccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgag gtccagttcaactggtacgtggacggcatggaggtgcataatgccaagacaaag ccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgtc gtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa gccctcccagcctccatcgagaaaacaatctccaaaaccaaagggcagccccga gaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccag gtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaacaccacgcctcccgtgctg gactccgacggctccttctccctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagg tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac cactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatctaga

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
175	huVK3LP-hRNAseG88D-hIgG1_(SCC) P238S;K322S;P331S	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtcknggqncyksnssmhitdcrltn dsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedstlepkssdkthtcpp cpapellggssvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgm evhnaktkpreeqfnstfrvvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkalpasiekti sktkgqprepqvytlppsreemtknqvsltclvkgfypsdiavewesnggqpenn ynttppvldsdgsfslyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls pgk*
176	huVK3LP-hDNase1-G105R;A114F-(G4S)5-1-hIgG1(SCC) NLG-hRNase1-WT ("(G4S)5")	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtgga ggatctggaggaggtgggagtaccggtctcgagcccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtg agcagccccagcgtgcaggatatcccttccctgggcaaggaatcccgggccaag aaattccagcggcagcatatggactcagacagttcccccagcagcagctccacc tactgtaaccaaatgatgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaacca gtgaacacctttgtgcacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccag gaaaaggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagc atgcacatcacagactgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgca taccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagccca tatgtgccagtccactttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga
177	huVK3LP-hDNase1-G105R;A114F-(G4S)5-1-hIgG1(SCC)-NLG-hRNase1-WT ("(G4S)5")	metpaqllfllllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlkggggsggggsggggsggggslepkssdkthtcppcpape llggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakg qprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttp pvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvd gasspvnvsspsvqdikesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmtqg rckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtcknggqncyksnssmhitdcrltngsry pncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedst*

[0384]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
178	huVK3LP-hDNase1-G105R;A114F-(G4S)5-2-hIgG1(SCC)-NLG-hRNase1-WT ("(G4S)5")	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtgga ggatctggaggaggtgggagtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacaca tgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttc ccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtg gacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaac agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgag aaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg cccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtc aaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg gagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttc tcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctc tctctgtctccgggtaaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagc cccagcgtgcaggatatccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaattc cagcggcagcatatggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgt aaccaaatgatgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaac acctttgtgcacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaag gtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcac atcacagactgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccgg accagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtg ccagtccactttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga
179	huVK3LP-hDNase1-G105R;A114F-(G4S)5-2-hIgG1(SCC)-NLG-hRNase1-WT ("(G4S)5")	metpaqllfllllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlkggggsggggsggggsggggslepkssdkthtcppcpape llggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakg qprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttp pvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvd gasspvnvsspsvqdikesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmtqg rckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtcknggqncyksnssmhitdcrltngsry pncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedst
180	huVK3LP-hDNase1 G105R;A114F-hIgG1(SCC)-NLG-	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc

[0385]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
	hRNase1-WT	tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactc ctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaag acaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaagtcgacgga gctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcaggatatcccttccctg ggcaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcatatggactcagacagt tcccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatgatgaggcgccggaatatg acacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcacgagcccctggtagat gtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaagaacgggcagggcaac tgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgccgcctgacaaacggc tccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaaggagagacacatcatt gtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccactttgatgcttctgtggag gactctacctaataatctaga
181	huVK3LP-hDNase1 G105R;A114F-hIgG1 (SCC) - NLG-hRNase1-WT	metpaqllfllllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlklepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpe vtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqd wlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvslt clvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqg nvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvdgasspvnvsspsvqdikesrakkfq rqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekv tckngqgncyksnssmhitdcrltngsrypncayrtspkerhiivacegspyvp vhfdasvedst*
182	huVK3LP-mDNase1L3-mIgG2A-C (mut)	gaccaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctact ctggctcccagataccaccggtctaaggctctgctccttcaatgtgaggtcctt tggagcgagcaagaaggaaaaccatgaagccatggatatcattgtgaagatcat caaacgctgtgaccttatactgttgatggaaatcaaggacagcagcaacaacat ctgtcccatgctgatggagaagctgaatggaaattcacgaagaagcacaacata caactatgtgattagttctcgacttggaagaaacacgtacaaagagcagtatgc cttcgtctacaaggagaagctggtgtctgtgaagacaaaataccactaccatga ctatcaggatggagacacagacgtgttttccagggagccctttgtggtttggtt ccattccccctttactgctgtcaaggacttcgtgattgtcccttgcacacaac tcccgagacctccgttaaagagatagatgagctggtcgatgtctacacggatgt gagaagccagtggaagacagagaatttcatcttcatgggtgatttcaacgccgg ctgtagctatgtccccaagaaggcctggcagaacattcgtttgaggacggaccc caagtttgtttggctgattggggaccaagaggacactacggtcaagaagagtac cagctgtgcctatgacaggattgtgctttgtggacaagagatagtcaactccgt ggttccccgttccagtggcgtctttgactttcagaaagcttatgacttgtctga agaggaggccctggatgtcagtgatcactttccagttgagtttaagctacagtc ttcaagggccttcaccaacaacagaaaatctgtttctctcaaaaagagaaaaaa aggcaatcgctcctcagatctcgagcccagaggtctcacaatcaagccctctcc

[0386]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
		tccatgcaaatgcccagcacctaacctcttgggtggatcatccgtcttcatctt ccctccaaagatcaaggatgtactcatgatctccctgagccccatggtcacatg tgtggtggtggatgtgagcgaggatgacccagacgtccagatcagctggtttgt gaacaacgtggaagtacacacagctcagacacaaacccatagagaggattacaa cagtactctccgggtggtcagtgccctccccatccagcaccaggactggatgag tggcaaggagttcaaatgctcggtcaacaacaaagacctcccagcgtccatcga gagaaccatctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatatgtctt gcctccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagtctgacctgcatgat cacaggcttcttacctgccgaaattgctgtggactggaccagcaatgggcgtac agagcaaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactctgatggttcttactt catgtacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagaggaagtctttt cgcctgctcagtggtccacgagggtctgcacaatcaccttacgactaagagctt ctctcggactccgggtaaatgataatctagaa
183	huVK3LP-mDNase1L3-mIgG2A-C (mut)	metpaqllfllllwlpdttglrlcsfnvrsfgaskkenheamdiivkiikrcdl illmeikdssnnicpmlmeklngnsrrsttynyvissrlgrntykeqyafvyke klvsvktkyhyhdyqdgdtdvfsrepfvvwfhspftavkdfvivplhttpetsv keidelvdvytdvrsqwktenfifmgdfnagcsyvpkkawqnirlrtdpkfvwl igdqedttvkkstscaydrivlcgqeivnsvvprssgvfdfqkaydlseeeald vsdhfpvefklqssraftnnrksvslkkrkkgnrssdleprgltikpsppckcp apnllggssvfifppkikdvlmislspmvtcvvvdvseddpdvqiswfvnnvev htaqtqthredynstlrvvsalpiqhqdwmsgkefkcsvnnkdlpasiertisk prgpvrapqvyvlpppaeemtkkefsltcmitgflpaeiavdwtsngrteqnyk ntatvldsdgsyfmysklrvqkstwergslfacsvvheglhnhlttksfsrtpg k*
184	mDNase1L3-NL-mIgG2A_C (mut)	gagaccagcttgccccatgtccctgcacccagcttccccacgcctggcctccct gctgctcttcatccttgccctccatgacaccctggccctaaggctctgctcctt caatgtgaggtcctttggagcgagcaagaaggaaaaccatgaagccatggatat cattgtgaagatcatcaaacgctgtgaccttatactgttgatggaaatcaagga cagcagcaacaacatctgtcccatgctgatggagaagctgaatggaaattcacg aagaagcacaacatacaactatgtgattagttctcgacttggaagaaacacgta caaagagcagtatgccttcgtctacaaggagaagctggtgtctgtgaagacaaa ataccactaccatgactatcaggatggagacacagacgtgttttccagggagcc ctttgtggtttggttccattcccccttactgctgtcaaggacttcgtgattgt cccccttgcacacaactcccgagacctccgttaaagagatagatgagctggtcga tgtctacacggatgtgagaagccagtggaagacagagaatttcatcttcatggg tgatttcaacgccggctgtagctatgtccccaagaaggcctggcagaacattcg tttgaggacggaccccaagtttgtttggctgattggggaccaagaggacactac ggtcaagaagagtaccagctgtgcctatgacaggattgtgctttgtggacaaga gatagtcaactccgtggttccccgttccagtggcgtctttgactttcagaaagc ttatgacttgtctgangaggangccctggatgtcagtgatcactttccagttga gtttaagctacagtcttcaagggccttcaccaacaacagaaaatctgtttctct caaaaagagaaaaaaaggcaatcgctcctcagatctcgagcccagaggtctcac aatcaagccctctcctccatgcaaatgcccagcacctaacctcttgggtggatc atccgtcttcatcttccctccaaagatcaaggatgtactcatgatctccctgag ccccatggtcacatgtgtggtggtggatgtgagcgaggatgacccagacgtcca gatcagctggtttgtgaacaacgtggaagtacacacagctcagacacaaaccca tagagaggattacaacagtactctccgggtggtcagtgccctccccatccagca ccaggactggatgagtggcaaggagttcaaatgctcggtcaacaacaaagacct cccagcgtccatcgagagaaccatctcaaaacccagagggccagtaagagctcc acaggtatatgtcttgcctccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcag tctgacctgcatgatcacaggcttcttacctgccgaaattgctgtggactggac cagcaatgggcgtacagagcaaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactc tgatggttcttacttcatgtacagcaagctcagagtacaaaagagcacttggga aagaggaagtcttttcgcctgctcagtggtccacgagggtctgcacaatcacct tacgactaagagcttctctcggactccgggtaaatgataatctagaa
185	mDNase1L3-NL-mIgG2A_C (mut)	mslhpasprlaslllfilalhdtlalrlcsfnvrsfgaskkenheamdiivkii krcdlillmeikdssnnicpmlmeklngnsrrsttynyvissrlgrntykeqya fvykeklvsvktkyhyhdyqdgdtdvfsrepfvvwfhspftavkdfvivplhtt petsvkeidelvdvytdvrsqwktenfifmgdfnagcsyvpkkawqnirlrtdp kfvwligdqedttvkkstscaydrivlcgqeivnsvvprssgvfdfqkaydlsx exaldvsdhfpvefklqssraftnnrksvslkkrkkgnrssdleprgltikpsp

[0387]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
		pckcpapnllggssvfifppkikdvlmislspmvtcvvvdvseddpdvqiswfv nnvevhtaqtqthredynstlrvvsalpiqhqdwmsgkefkcsvnnkdlpasie rtiskprgpvrapqvyvlpppaeemtkkefsltcmitgflpaeiavdwtsngrt eqnykntatvldsdgsyfmysklrvqkstwergslfacsvvheglhnhlttksf srtpgk*
186	huVK3LP-hDNase1L3-hIgG1 (SCC) - NLG-hRNase1-WT	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtatgaggatctgctccttcaacgtcaggtccttt ggggaaagcaagcaggaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggtcatc aaacgctgtgacatcatactcgtgatggaaatcaaggacagcaacaacaggatc tgccccatactgatggagaagctgaacagaaattcaaggagaggcataacatac aactatgtgattagctctcggcttggaagaaacacatataaagaacaatatgcc tttctctacaaggaaaagctggtgtctgtgaagaggagtttatcactaccatgac tatcaggatggagacgcagatgtgttttccagggagccctttgtggtctggttc caatctccccacactgctgtcaaagacttcgtgattatccccctgcacaccacc ccagagacatccgttaaggagatcgatgagttggttgaggtctacacggacgtg aaacaccgctggaaggcggagaatttcattttcatgggtgacttcaatgccggc tgcagctacgtccccaagaaggcctggaagaacatccgcttgaggactgacccc aggtttgtttggctgatcggggaccaagaggacaccacggtgaagaagagcacc aactgtgcatatgacaggattgtgcttagaggacaagaaatcgtcagttctgtt gttcccaagtcaaacagtgtttttgacttccagaaagcttacaagctgactgaa gaggaggccctggatgtcagcgaccactttccagttgaatttaaactacagtct tcaagggccttcaccaacagcaaaaaatctgtcactctaaggaagaaaacaaag agcaaacgctcagatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtcca ccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccca aaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtg gtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacg taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaag gagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccca tcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggc ttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctac agcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgc tccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctg tctccgggtaaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagc gtgcaggatatcccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaattccagcgg cagcatatggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgtaaccaa atgatgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacaccttt gtgcacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacc tgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcaca gactgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagc ccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtc cactttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga
187	huVK3LP-hDNase1L3-hIgG1 (SCC)- NLG-hRNase1-WT	metpaqllfllllwlpdttgmricsfnvrsfgeskqedknamdvivkvikrcdi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klvsvkrsyhyhdyqdgdadvfsrepfvvwfqsphtavkdfviiplhttpetsv keidelvevytdvkhrwkaenfifmgdfnagcsyvpkkawknirlrtdprfvwl igdqedttvkkstncaydrivlrgqeivssvvpksnsvfdfqkayklteeeald vsdhfpvefklqssraftnskksvtlrkktkskrslepkssdkthtcppcpape llggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakg qprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttp pvldsdgsfflysk1tvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvd gasspvnvsspsvqdikesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmtqg rckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtcknggqncyksnssmhitdcrltngsry pncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedst*
188	huVK3LP-hRNase1-WT-hIgG1 (SCC)-	aagcttgccgccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatgatg aggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcac

[0388]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
	NLG-hRNase1-WT	gagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccacttt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggtctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaagtcgacggtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgcaggatatcccttccctgggcaaggaatcccgggccaag aaattccagcggcagcatatggactcagacagttcccccagcagcagctccacc tactgtaaccaaatgatgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaacca gtgaacacctttgtgcacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccag gaaaaggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagc atgcacatcacagactgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgca taccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagccca tatgtgccagtccactttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga
189	huVK3LP-hRNase1-WT-hIgG1(SCC)-NLG-hRNase1-WT	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedstlepkssdkthtcpp cpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmheglhnhytqkslsls pgkvdgasshvnvsspsvqdikesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrr nmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrlt ngsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedst*
190	huVK3LP-hRNase1-WT-(G4S)4-hIgG1-(SCC)_NLG-hRNase1-WT ("(G4S)4")	aagcttgccgccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatgatg aggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcac gagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccacttt gatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggaggtggctcaggtggt ggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggtggttctaccggtctcgagccc aaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctg gggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatc tcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccct gaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagaca aagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaac aaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccc cgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaac caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtg ctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagc aggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagggtctgcac aaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaagtcgacggtgct agcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtgcaggatatcccttccctgggc aaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcatatggactcagacagttcc

[0389]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
		cccagcagcagctccacctactgtaaccaaatgatgaggcgccggaatatgaca caggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcacgagcccctggtagatgtc cagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgc tacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgccgcctgacaaacggctcc aggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtg gcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccactttgatgcttctgtggaggac tctacctaataatctaga
191	huVK3LP-hRNase1-WT-(G4S)4-hIgG1(SCC)-NLG-hRNase1-WT ("(G4S)4")	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtcknggqncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedstggggsggggsgggg sggggslepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcv vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvk gfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysktvdksrwqqgnvfs csvmheglhnhytqkslslspgkvdgasshvnvsspsvqdikesrakkfqrqhm dsdsspsssstycnqmmrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckn gqgncyksnssmhitdcrltngsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfd asvedst*
192	huVK3LP-hTREX1-72AA-(G4S)4-hIgG1(SCC)-NLG-hRNase1-WT ("(G4S)4")	aagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtatgggccctggagctcgcagacagggcaggattgtg cagggaaggcctgagatgtgcttctgcccacccccctaccccactccctcccctt cggatcttaacactgggcactcacacacccacccccatgctcctctccaggctca gcagcaggtacgtacccaaccatgggctcgcaggccctgccccgggggcccatg cagaccctcatctttttcgacatggaggccactggcttgcccttctcccagccc aaggtcacggagctgtgcctgctggctgtccacagatgtgccctggagagcccc cccacctctcaggggccacctcccacagttcctccaccaccgcgtgtggtagac aagctctccctgtgtgtggctccggggaaggcctgcagccctgcagccagcgag atcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcatgggcgtcaatgttttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttcctgcggcgccagccacagccctgg tgcctggtggcacacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggcctcaccagtgctctggatggtgccttctgtgtggatagc atcactgcgctgaaggccctggagcgagcaagcagcccctcagaacacggccca aggaagagctacagcctaggcagcatctacactcgcctgtatgggcagtcccct ccagactcgcacacggctgagggtgatgtcctggccctgctcagcatctgtcag tggagaccacaggccctgctgcggtgggtggatgctcacgccaggcctttcggc accatcaggcccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaa cccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtg caggatatcccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccac tttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga

[0390]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
193	huVK3LP-hTREX1-72AA-(G4S)4-hIgG1(SCC)-NLG-hRNase1-WT ("(G4S)4")	metpaqllfllllwlpdttgmgpgarrqgrivqgrpemcfcppptplpplrilt lgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lcllavhrcalespptsqgppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitgl stavlaahgrqcfddnlanlllaflrrqpqpwclvahngdrydfpllqaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgprksyslgsiytrlygqsppdsh taegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmygvtasartkggggsgg ggsggggsggggslepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisr tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvl hqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqv sltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrw qqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvdgasspvnvsspsvqdikesrak kfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfq ekvtckngqgncyksnssmhitdcrltngsrypncayrtspkerhiivacegsp yvpvhfdasvedst*
194	huVK3LP-hRNase1-WT-hIgG1(SCC)-NLG-hTREX1-72AA	aagcttgccgccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatgatg aggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcac gagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccacttt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc ctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcc ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggtctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaagtcgacggtgctagcagccatgtgaatgtg agcagcccctagcgtgcaggatatcatgggccctggagctcgcagacagggcagg attgtgcagggaaggcctgagatgtgcttctgcccacccctacccgactccct ccccttcggatcttaacactgggcactcacacacccaccccatgctcctctcca ggctcagcagcaggtacgtacccaaccatgggctcgcaggccctgcccccgggg cccatgcagaccctcatctttttcgacatggaggccactggcttgcccttctcc cagcccaaggtcacggagctgtgcctgctggctgtccacagatgtgccctggag agcccccccacctctcaggggccacctcccacagttcctccaccaccgcgtgtg gtagacaagctctccctgtgtgtggctccggggaaggcctgcagccctgcagcc agcgagatcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcatgggcgtcaatgt tttgatgacaacctggccaacctgctcctagccttcctgcggcgccagccacag ccctggtgcctggtggcacacaatggtgaccgctacgacttcccccctgctccaa gcagagctggctatgctgggcctcaccagtgctctggatggtgccttctgtgtg gatagcatcactgcgctgaaggccctggagcgagcaagcagcccctcagaacac ggcccaaggaagagctacagcctaggcagcatctacactcgcctgtatgggcag tcccctccagactcgcacacggctgagggtgatgtcctggccctgctcagcatc tgtcagtggagaccacaggccctgctgcggtgggtggatgctcacgccaggcct ttcggcaccatcaggcccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaatga taatctaga
195	huVK3LP-hRNase1-WT-hIgG1(SCC)-NLG-hTREX1-	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedstlepkssdkthtcpp cpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmheglhnhytqkslsls

[0391]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
	72AA	pgkvdgasshvnvsspsvqdimgpgarrqgrivqgrpemcfcppptplpplril tlgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvt elcllavhrcalespptsqgppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitg lstavlaahgrqcfddnlanlllaflrrqpqpwclvahngdrydfpllqaelam lgltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgprksyslgsiytrlygqsppds htaegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmygvtasartk*
196	huVK3LP-hDNase1L3-(G4S)4-hIgG1(SCC)-NLG-hRNase1-WT ("(G4S)4")	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccgtatgaggatctgctccttcaacgtcaggtcctttt ggggaaagcaagcaggaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggtcatc aaacgctgtgacatcatactcgtgatggaaatcaaggacagcaacaacaggatc tgccccatactgatggagaagctgaacagaaattcaaggagaggcataacatac aactatgtgattagctctcggcttggaagaaacacatataaagaacaatatgcc tttctctacaaggaaaagctggtgtctgtgaagaggagttatcactaccatgac tatcaggatggagacgcagatgtgttttccagggagccctttgtggtctggttc caatctccccacactgctgtcaaagacttcgtgattatccccctgcacaccacc ccagagacatccgttaaggagatcgatgagttggttgaggtctacacggacgtg aaacaccgctggaaggcggagaatttcattttcatgggtgacttcaatgccggc tgcagctacgtccccaagaaggcctggaagaacatccgcttgaggactgacccc aggtttgtttggctgatcggggaccaagaggacaccacggtgaagaagagcacc aactgtgcatatgacaggattgtgcttagaggacaagaaatcgtcagttctgtt gttcccaagtcaaacagtgtttttgacttccagaaagcttacaagctgactgaa gaggaggccctggatgtcagcgaccactttccagttgaatttaaactacagtct tcaagggccttcaccaacagcaaaaaatctgtcactctaaggaagaaaacaaag agcaaacgctcagatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctgga ggaggtgggagtggtggaggtggttctaccggtctcgagcccaaatcttctgac aaaactcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtca gtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccct gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttc aactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggag gagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctccca gcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacag gtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctg acctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagc aatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgac ggctccttctttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcag gggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagggtctgcacaaccactacacg cagaagagcctctctctgtctccgggtaaagtcgacggtgctagcagccatgtg aatgtgagcagccctagcgtgcaggatatcccttccctgggcaaggaatcccgg gccaagaaattccagcggcagcatatggactcagacagttcccccagcagcagc tccacctactgtaaccaaatgatgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgc aaaccagtgaacacctttgtgcacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgt ttccaggaaaaggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaac tccagcatgcacatcacagactgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaac tgtgcataccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggg agcccatatgtgccagtccactttgatgcttctgtggaggactctacctaataa tctaga
197	huVK3LP-hDNase1L3-(G4S)4-hIgG1(SCC)-NLG-hRNase1-WT ("(G4S)4")	metpaqllfllllwlpdttgmricsfnvrsfgeskqedknamdvivkvikrcdi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klvsvkrsyhyhdyqdgdadvfsrepfvvwfqsphtavkdfviiplhttpetsv keidelvevytdvkhrwkaenfifmgdfnagcsyvpkkawknirlrtdprfvwl igdqedttvkkstncaydrivlrgqeivssvvpksnsvfdfqkayklteeeald vsdhfpvefklqssraftnskksvtlrkktkskrsggggsggggsggggsgggg slepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvs hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc kvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh eglhnhytqkslslspgkvdgasshvnvsspsvqdikesrakkfqrqhmdsdss pssstycnqmmrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgnc yksnssmhitdcrltngsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasved st*

[0392]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
198	huVK3LP-hRNase1-WT-(G4S)4-hIgG1(SCC)-NLG-hDNase1L3("(G4S)4")	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggaggtggctcaggt ggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggtggttctaccggtctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactc ctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccggaccccgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaag acaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaagtcgacggt gctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtgcaggatatcatgaggatc tgctccttcaacgtcaggtcctttggggaaagcaagcaggaagacaagaatgcc atggatgtcattgtgaaggtcatcaaacgctgtgacatcatactcgtgatggaa atcaaggacagcaacaacaggatctgccccatactgatggagaagctgaacaga aattcaaggagaggcataacatacaactatgtgattagctctcggcttggaaga aacacatataaagaacaatatgcctttctctacaaggaaaagctggtgtctgtg aagaggagttatcactaccatgactatcaggatggagacgcagatgtgttttcc agggagccctttgtggtctggttccaatctccccacactgctgtcaaagacttc gtgattatccccctgcacaccaccccagagacatccgttaaggagatcgatgag ttggttgaggtctacacggacgtgaaacaccgctggaaggcggagaatttcatt ttcatgggtgacttcaatgccggctgcagctacgtccccaagaaggcctggaag aacatccgcttgaggactgaccccaggtttgtttggctgatcggggaccaagag gacaccacggtgaagaagagcaccaactgtgcatatgacaggattgtgcttaga ggacaagaaatcgtcagttctgttgttcccaagtcaaacagtgtttttgacttc cagaaagcttacaagctgactgaagaggaggccctggatgtcagcgaccactt ccagttgaatttaaactacagtcttcaagggccttcaccaacagcaaaaaatct gtcactctaaggaagaaaacaaagagcaaacgctcctaatgatctaga
199	huVK3LP-hRNase1-WT-(G4S)4-hIgG1(SCC)-NLG-hDNase1L3("(G4S)4")	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtcknqqncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedstggggsggggsgggg sggggslepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcv vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvk gfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfs csvmhealhnhytqkslslspgkvdgasshvnvsspsvqdimricsfnvrsfge skqedknamdvivkvikrcdiilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgityny vissrlgrntykeqyaflykeklvsvkrsyhyhdyqdgdadvfsrepfvvwfqs phtavkdfviiplhttpetsvkeidelvevytdvkhrwkaenfifmgdfnagcs yvpkkawknirlrtdprfvwligdqedttvkkstncaydrivlrgqeivssvvp ksnsvfdfqkayklteeealdvsdhfpvefklqssraftnskksvtlrkktksk rs*
200	huVK3LP-hDNase1-G105R;A114F-(G4S)4-hIgG1	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc

[0393]

[0394] 삭제

[0395]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
	(SCC)-NLG-hTREX1-72AA ("(G4S)4")	gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaa cccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaagtcgacggtgctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtg caggatatcatgggccctggagctcgcagacagggcaggattgtgcagggaagg cctgagatgtgcttctgcccacccccctaccccactccctccccttcggatctta acactgggcactcacacacccacccccatgctcctctccaggctcagcagcaggt acgtacccaaccatgggctcgcaggccctgcccccggggcccatgcagacccctc atctttttcgacatggaggccactggcttgcccttctcccagcccaaggtcacg gagctgtgcctgctggctgtccacagatgtgccctggagagccccccccacctct caggggccacctcccacagttcctccaccaccgcgtgtggtagacaagctctcc ctgtgtgtggctccggggaaggcctgcagccctgcagccagcgagatcacaggt ctgagcacagctgtgctggcagcgcatgggcgtcaatgttttgatgacaacctg gccaacctgctcctagccttcctgcggcgccagccacagccctggtgcctggtg gcacacaatggtgaccgctacgacttcccccctgctccaagcagagctggctatg ctgggcctcaccagtgctctggatggtgccttctgtgtggatagcatcactgcg ctgaaggccctggagcgagcaagcagcccctcagaacacggcccaaggaagagc tacagcctaggcagcatctacactcgcctgtatgggcagtcccctccagactcg cacacggctgagggtgatgtcctggccctgctcagcatctgtcagtggagacca caggccctgctgcggtgggtggatgctcacgccaggcctttcggcaccatcagg cccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaatgataatctaga
201	huVK3LP-hDNase1-G105R;A114F-(G4S)4-hIgG1 (SCC)-NLG-hTREX1-72AA ("(G4S)4")	metpaqllfllllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlkggggsggggsggggsggggslepkssdkthtcppcpapellggp svflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpr eeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprep qvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvdgassh vnvsspsvqdimgpgarrqgrivqgrpemcfcppptplpplriltlgthtptpc sspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvtelcllavhrc alesppts qgppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitglstavlaahg rqcfddnlanlllaflrrqpqpwclvahngdrydfpllqaelamlgltsaldga fcvdsitalkalerasspsehgprksyslgsiytrlygqsppdshtaegdvlal lsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmygvtasartk*
202	huVK3LP-hTREX1-72AA (G4S)4-	aagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtatgggccctggagctcgcagacagggcaggattgtg cagggaaggcctgagatgtgcttctgcccacccccctaccccactccctcccctt cggatcttaacactgggcactcacacacccacccccatgctcctctccaggctca

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
	hIgG1 (SCC)-NLG-hDNase1-G105R;A114F ("(G4S)4")	gcagcaggtacgtacccaaccatgggctcgcaggccctgcccccggggcccatg cagaccctcatctttttcgacatggaggccactggcttgcccttctcccagccc aaggtcacggagctgtgcctgctggctgtccacagatgtgccctggagagcccc cccacctctcaggggccacctcccacagttcctccaccaccgcgtgtggtagac aagctctccctgtgtgtggctccggggaaggcctgcagccctgcagccagcgag atcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcatgggcgtcaatgttttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttcctgcggcgccagccacagccctgg tgcctggtggcacacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggcctcaccagtgctctggatggtgccttctgtgtggatagc atcactgcgctgaaggccctggagcgagcaagcagcccctcagaacacggccca aggaagagctacagcctaggcagcatctacactcgcctgtatgggcagtcccct ccagactcgcacacggctgagggtgatgtcctggccctgctcagcatctgtcag tggagaccacaggccctgctgcggtgggtggatgctcacgccaggcctttcggc accatcaggcccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaa cccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaagtcgacggtgctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtg caggatatcctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaag atgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgac atcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctg ctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgag ccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgac caggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcggg aacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttcttctcccggttcaca gaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccgggggacgcagta gccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggc tcggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgaga ccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccaccttccagtggctg atccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacagg atcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttcccgactcggctctt ccctttaacttccagnctgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatc agtgaccactatccagtggaggtgatgctgaagtgataatctaga
203	huVK3LP-hTREX1-72AA (G4S)4-hIgG1 (SCC)-NLG-hDNase1-G105R;A114F ("(G4S)4")	metpaqllfllllwlpdttgmgpgarrqgrivqgrpemcfcppptplpplrilt lgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lcllavhrcalespptsqgpppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitgl stavlaahgrqcfddnlanlllaflrrqpqpwclvahngdrydfpllqaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgprksyslgsiytrlygqsppdsh taegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmygvtasartkggggsgg ggsggggsggggslepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisr tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvl hqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqv sltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrw qqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvdgasshvnvsspsvqdilkiaaf niqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgklldnlnqdap dtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcgndtfnrepa ivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyldvqekwgsedvmlmgd fnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydrivvagmllr gavvpdsalpfnfqxayglsdqlaqaisdhypvevmlk*
204	huVK3LP-	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc

[0396]

[0397]

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
	hRNase1-WT-(G4S)4-hIgG1(SCC)-NLG-hTREX1-72AA ("(G4S)4")	tggctcccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgtaaccaaatg atgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggaggtggctcaggt ggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggtggttctaccggtctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactc ctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaag acaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcc aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaagtcgacggt gctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtgcaggatatcatgggccct ggagctcgcagacagggcaggattgtgcagggaaggcctgagatgtgcttctgc ccacccccctaccccactccctcccctttcggatcttaacactgggcactcacaca cccaccccatgctcctctccaggctcagcagcaggtacgtacccaaccatgggc tcgcaggccctgccccgggcccatgcagaccctcatctttttcgacatggag gccactggcttgcccttctcccagcccaaggtcacggagctgtgcctgctggct gtccacagatgtgccctggagagccccccccacctctcaggggccacctcccaca gttcctccaccaccgcgtgtggtagacaagctctccctgtgtgtggctccgggg aaggcctgcagccctgcagccagcgagatcacaggtctgagcacagctgtgctg gcagcgcatgggcgtcaatgttttgatgacaacctggccaacctgctcctagcc ttcctgcggcgccagccacagccctggtgcctggtggcacacaatggtgaccgc tacgacttcccccctgctccaagcagagctggctatgctgggcctcaccagtgct ctggatggtgccttctgtgtggatagcatcactgcgctgaaggccctggagcga gcaagcagcccctcagaacacggcccaaggaagagctacagcctaggcagcatc tacactcgcctgtatgggcagtcccctccagactcgcacacggctgagggtgat gtcctggccctgctcagcatctgtcagtggagaccacaggccctgctgcggtgg gtggatgctcacgccaggcctttcggcaccatcaggcccatgtatggggtcaca gcctctgctaggaccaaatgataatctaga
205	huVK3LP-hRNase1-WT-(G4S)4-hIgG1(SCC)-NLG-hTREX1-72AA ("(G4S)4")	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfgrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtcknggqncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedstggggsggggsgggg sggggslepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcv vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvk gfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfs csvmhealhnhytqkslslspgkvdgasshvnvsspsvqdimgpgarrqgrivq grpemcfcppptplpplriltlgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmq tliffdmeatglpfsqpkvtelcllavhrcalespptsqgppptvpppprvvdk lslcvapgkacspaaseitglstavlaahgrqcfddnlanlllaflrrqpqpwc lvahngdrydfpllqaelamlgltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgpr ksyslgsiytrlygqsppdshtaegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgt irpmygvtasartk*
206	huVK3LP-hDNase1L3-hIgG1(SCC)-NLG-hTREX1-	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtatgaggatctgctccttcaacgtcaggtccttt ggggaaagcaagcaggaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggtcatc aaacgctgtgacatcatactcgtgatggaaatcaaggacagcaacaacaggatc tgccccatactgatggagaagctgaacagaaattcaaggagaggcataacatac aactatgtgattagctctcggcttggaagaaacacatataaagaacaatatgcc tttctctacaaggaaaagctggtgtctgtgaagaggagttatcactaccatgac

표 2

서열번호:	설명	시퀀스 (뉴클레오티드 시퀀스는 5′-3′이다)
	72AA	tatcaggatggagacgcagatgtgttttccagggagccctttgtggtctggttc caatctccccacactgctgtcaaagacttcgtgattatcccccctgcacaccacc ccagagacatccgttaaggagatcgatgagttggttgaggtctacacggacgtg aaacaccgctggaaggcggagaatttcattttcatgggtgacttcaatgccggc tgcagctacgtccccaagaaggcctggaagaacatccgcttgaggactgacccc aggtttgtttggctgatcggggaccaagaggacaccacggtgaagaagagcacc aactgtgcatatgacaggattgtgcttagaggacaagaaatcgtcagttctgtt gttcccaagtcaaacagtgtttttgacttccagaaagcttacaagctgactgaa gaggaggccctggatgtcagcgaccactttccagttgaatttaaactacagtct tcaagggccttcaccaacagcaaaaaatctgtcactctaaggaagaaaacaaag agcaaacgctcagatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtcca ccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccca aaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtg gtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacg taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaag gagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccca tcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggc ttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctac agcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgc tccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctg tctccgggtaaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagc gtgcaggatatcatgggccctggagctcgcagacagggcaggattgtgcaggga aggcctgagatgtgcttctgcccacccccctaccccactccctcccccttcggatc ttaacactgggcactcacacacccaccccatgctcctctccaggctcagcagca ggtacgtacccaaccatgggctcgcaggccctgccccccggggcccatgcagacc ctcatctttttcgacatggaggccactggcttgcccttctcccagcccaaggtc acggagctgtgcctgctggctgtccacagatgtgccctggagagccccccccacc tctcaggggccacctcccacagttcctccaccaccgcgtgtggtagacaagctc tccctgtgtgtggctccggggaaggcctgcagccctgcagccagcgagatcaca ggtctgagcacagctgtgctggcagcgcatgggcgtcaatgttttgatgacaac ctggccaacctgctcctagccttcctgcggcgccagccacagccctggtgcctg gtggcacacaatggtgaccgctacgacttcccccctgctccaagcagagctggct atgctgggcctcaccagtgctctggatggtgccttctgtgtggatagcatcact gcgctgaaggccctggagcgagcaagcagcccctcagaacacggcccaaggaag agctacagcctaggcagcatctacactcgcctgtatgggcagtcccctccagac tcgcacacggctgagggtgatgtcctggccctgctcagcatctgtcagtggaga ccacaggccctgctgcggtgggtggatgctcacgccaggcctttcggcaccatc aggcccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaatgataatctaga
207	huVK3LP-hDNase1L3-hIgG1(SCC)-NLG-hTREX1-72AA	metpaqllfllllwlpdttgmricsfnvrsfgeskqedknamdvivkvikrcdi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klvsvkrsyhyhdyqdgdadvfsrepfvvwfqsphtavkdfviiplhttpetsv keidelvevytdvkhrwkaenfifmgdfnagcsyvpkkawknirlrtdprfvwl igdqedttvkkstncaydrivlrgqeivssvvpksnsvfdfqkayklteeeald vsdhfpvefklqssraftnskksvtlrkktkskrsdlepkssdkthtcppcpap ellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskak gqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyktt ppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkv dgasspvnvsspsvqdimgpgarrqgrivqgrpemcfcppptplpplriltlgt htptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvtelcl lavhrcalespptsqgppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitglsta vlaahgrqcfddnlanlllaflrrqpqpwclvahngdrydfpllqaelamlglt saldgafcvdsitalkalerasspsehgprksyslgsiytrlygqsppdshtae gdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmygvtasartk*

208	This sequence	ggggsggggsggggsggggsggggs

[0398]

	may encompass 0 to 5 "GGGGS" repeating units	
209	(G4S)5	ggggsggggsggggsggggsggggs
210	(G4S)10	ggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggs
211	(G4S)3	ggggsggggsggggs
212	(G4S)4	ggggsggggsggggsggggs
213	(G4S)	ggggs
214	This region may encompass 1 to 10 "GGGGS" repeating units	ggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggs
215	(G4S)3	ggggsggggsggggs
216	(G4S)4	ggggsggggsggggsggggs
217	This region may encompass 1 to 6 "GGGGS" repeating units	ggggsggggsggggsggggsggggsggggs
218	This sequence may encompass 3 to 5 "GGGGS" repeating units	ggggsggggsggggsggggsggggs
219	This sequence may encompass 1 to 5 "GGGGS" repeating units	ggggsggggsggggsggggsggggs
220	This sequence may encompas	ttttttttttttttttt

	s 1 to 12 repeating "t" nucleotides	
221		ggggg
222	DNA	gttaagcttg ccacc atg ggt ctg gag aag tcc ctc att ctg ttt cca ttg ttt ttc ctg ctg ctt gga tgg gtc cag cct tcc ccg ggc agg gaa tct gca gca cag aag ttt cag cgg cag cac atg gat cca gat ggt tcc tcc atc aac agc ccc acc tac tgc aac caa atg atg aaa cgc cgg gat atg aca aat ggg tca tgc aag ccc gtg aac acc ttc gtg cat gag ccc ttg gca gat gtc cag gcc gtc tgc tcc cag gaa aat gtc acc tgc aag aac agg aag agc aac tgc tac aag agc agc tct gcc ctg cac atc act gac tgc cac ctg aag ggc aac tcc aag tat ccc aac tgt gac tac aag acc act caa tac cag aag cac atc att gtg gcc tgt gaa ggg aac ccc tac gta cca gtc cac ttt gat gct act gtg ctc gag ccc aga ggt ctc aca atc aag ccc tct cct cca tgc aaa tgc cca gca cct aac ctc ttg ggt gga tca tcc gtc ttc atc ttc cct cca aag atc aag gat gta ctc atg atc tcc ctg agc ccc atg gtc aca tgt gtg gtg gtg gat gtg agc gag gat gac cca gac gtc cag atc agc tgg ttt gtg aac aac gtg gaa gta cac aca gct cag aca caa acc cat aga gag gat tac aac agt act ctc cgg gtg gtc agt gcc ctc ccc atc cag cac cag gac tgg atg agt ggc aag gag ttc aaa tgc tcg gtc aac aac aaa gac ctc cca gcg tcc atc gag aga acc atc tca aaa ccc aga ggg cca gta aga gct cca cag gta tat gtc ttg cct cca cca gca gaa gag atg act aag aaa gag ttc agt ctg acc tgc atg atc aca ggc ttc tta cct gcc gaa att gct gtg gac tgg acc agc aat ggg cgt aca gag caa aac tac aag aac acc gca aca gtc ctg gac tct gat ggt tct tac ttc atg tac agc aag ctc aga gta caa aag agc act tgg gaa aga gga agt ctt ttc gcc tgc tca gtg gtc cac gag ggt ctg cac aat cac ctt acg act aag agc ttc tct cgg act ccg ggt aaa tgataatcta gaa
223		Met Gly Leu Glu Lys Ser Leu Ile Leu Phe Pro Leu Phe Phe Leu Leu Leu Gly Trp Val Gln Pro Ser Pro Gly Arg Glu Ser Ala Ala Gln Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Pro Asp Gly Ser Ser Ile Asn Ser Pro Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Lys Arg Arg Asp Met Thr Asn Gly Ser Cys

		Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Ala Asp Val Gln Ala Val Cys Ser Gln Glu Asn Val Thr Cys Lys Asn Arg Lys Ser Asn Cys Tyr Lys Ser Ser Ser Ala Leu His Ile Thr Asp Cys His Leu Lys Gly Asn Ser Lys Tyr Pro Asn Cys Asp Tyr Lys Thr Thr Gln Tyr Gln Lys His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Asn Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Thr Val Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr Ile Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
224	RNase I leader	mglekslvrllllvlillvlgwvqpslg
225	huVK3LP leader	metpaqllfllllwlpdttg

도면

도면1a

MRIB1-NL-mIgG2a-TM 융합 유전자에 의해
암호화되는, 예측된 뉴클레오티드 및 아미노산 시퀀스:

```
                        HindIII     NcoI
                          ~~~~~~    ~~~~~~
                    MetGly LeuGluLys SerLeuIleLeu PheProLeu PhePheLeu
                    ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
  1  GTTAAGCTTG CCACCATGGG TCTGGAGAAG TCCCTCATTC TGTTTCCATT GTTTTTCCTG
     CAATTCGAAC GGTGGTACCC AGACCTCTTC AGGGAGTAAG ACAAAGGTAA CAAAAAGGAC
                                          SmaI
                                         ~~~~~~
                                          XmaI
                                         ~~~~~~
                                    AvaI           PstI
                                   ~~~~~~         ~~~~~~~
           ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
     LeuLeuGlyTrp ValGlnPro SerProGly ArgGluSerAla AlaGlnLys PheGlnArg
     ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
 61  CTGCTTGGAT GGGTCCAGCC TTCCCCGGGC AGGGAATCTG CAGCACAGAA GTTTCAGCGG
     GACGAACCTA CCCAGGTCGG AAGGGGCCCG TCCCTTAGAC GTCGTGTCTT CAAAGTCGCC
                                    BamHI
                                   ~~~~~~~
     ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
     GlnHisMetAsp ProAspGly SerSerIle AsnSerProThr TyrCysAsn GlnMetMet
     ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
121  CAGCACATGG ATCCAGATGG TTCCTCCATC AACAGCCCCA CCTACTGCAA CCAAATGATG
     GTCGTGTACC TAGGTCTACC AAGGAGGTAG TTGTCGGGGT GGATGACGTT GGTTTACTAC
       ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
     LysArgArgAsp MetThrAsn GlySerCys LysProValAsn ThrPheVal HisGluPro
     ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
181  AAACGCCGGG ATATGACAAA TGGGTCATGC AAGCCCGTGA ACACCTTCGT GCATGAGCCC
     TTTGCGGCCC TATACTGTTT ACCCAGTACG TTCGGGCACT TGTGGAAGCA CGTACTCGGG
                            ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
     LeuAlaAspVal GlnAlaVal CysSerGln GluAsnValThr CysLysAsn ArgLysSer
     ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
241  TTGGCAGATG TCCAGGCCGT CTGCTCCCAG GAAAATGTCA CCTGCAAGAA CAGGAAGAGC
     AACCGTCTAC AGGTCCGGCA GACGAGGGTC CTTTTACAGT GGACGTTCTT GTCCTTCTCG
     ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
     AsnCysTyrLys SerSerSer AlaLeuHis IleThrAspCys HisLeuLys GlyAsnSer
     ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
301  AACTGCTACA AGAGCAGCTC TGCCCTGCAC ATCACTGACT GCCACCTGAA GGGCAACTCC
     TTGACGATGT TCTCGTCGAG ACGGGACGTG TAGTGACTGA CGGTGGACTT CCCGTTGAGG
     ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
               ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
     LysTyrProAsn CysAspTyr LysThrThr GlnTyrGlnLys HisIleIle ValAlaCys
     ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
361  AAGTATCCCA ACTGTGACTA CAAGACCACT CAATACCAGA AGCACATCAT TGTGGCCTGT
     TTCATAGGGT TGACACTGAT GTTCTGGTGA GTTATGGTCT TCGTGTAGTA ACACCGGACA
     ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
                                                    XhoI
                                                   ~~~~~~
                                                    AvaI
                                                   ~~~~~~
     ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
     GluGlyAsnPro TyrValPro ValHisPhe AspAlaThrVal LeuGluPro ArgGlyLeu
     ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
421  GAAGGGAACC CCTACGTACC AGTCCACTTT GATGCTACTG TGCTCGAGCC CAGAGGTCTC
     CTTCCCTTGG GGATGCATGG TCAGGTGAAA CTACGATGAC ACGAGCTCGG GTCTCCAGAG
                 ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
```

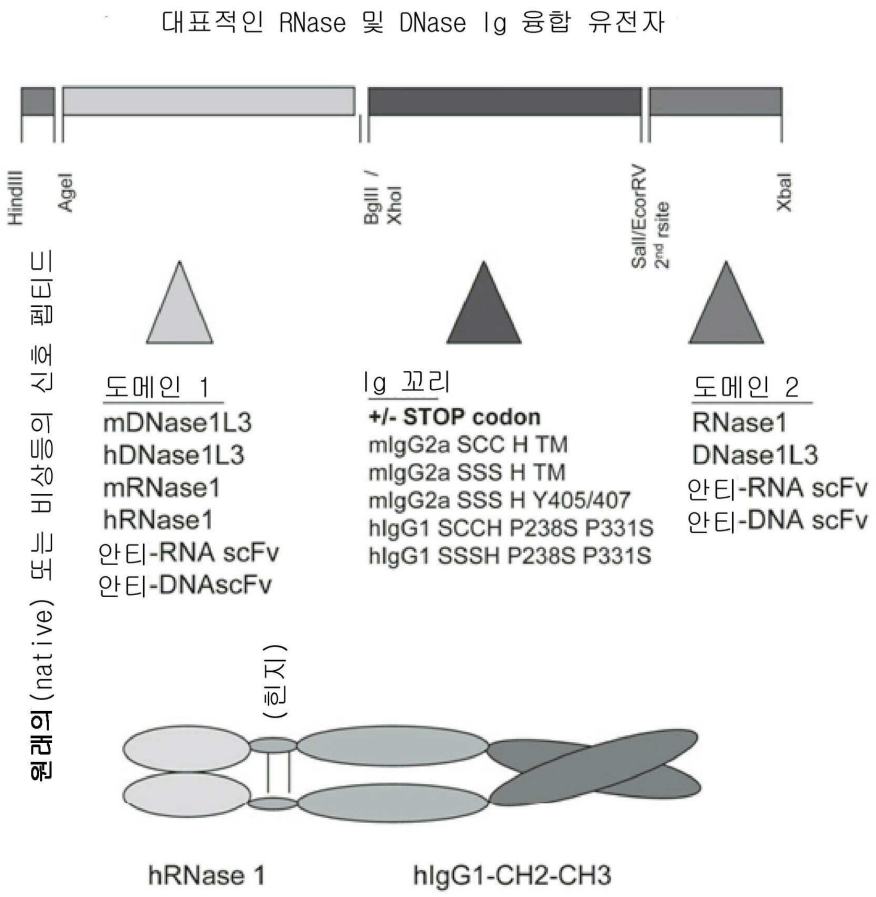
도 1

도면1b

```
        ThrIleLysPro SerProPro CysLysCys ProAlaProAsn LeuLeuGly GlySerSer
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
481     ACAATCAAGC CCTCTCCTCC ATGCAAATGC CCAGCACCTA ACCTCTTGGG TGGATCATCC
        TGTTAGTTCG GGAGAGGAGG TACGTTTACG GGTCGTGGAT TGGAGAACCC ACCTAGTAGG
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
                                                              NcoI
                                                              ~~~~~~
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
        ValPheIlePhe ProProLys IleLysAsp ValLeuMetIle SerLeuSer ProMetVal
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
541     GTCTTCATCT TCCCTCCAAA GATCAAGGAT GTACTCATGA TCTCCCTGAG CCCCATGGTC
        CAGAAGTAGA AGGGAGGTTT CTAGTTCCTA CATGAGTACT AGAGGGACTC GGGGTACCAG
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
        ThrCysValVal ValAspVal SerGluAsp AspProAspVal GlnIleSer TrpPheVal
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
601     ACATGTGTGG TGGTGGATGT GAGCGAGGAT GACCCAGACG TCCAGATCAG CTGGTTTGTG
        TGTACACACC ACCACCTACA CTCGCTCCTA CTGGGTCTGC AGGTCTAGTC GACCAAACAC
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
        AsnAsnValGlu ValHisThr AlaGlnThr GlnThrHisArg GluAspTyr AsnSerThr
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
661     AACAACGTGG AAGTACACAC AGCTCAGACA CAAACCCATA GAGAGGATTA CAACAGTACT
        TTGTTGCACC TTCATGTGTG TCGAGTCTGT GTTTGGGTAT CTCTCCTAAT GTTGTCATGA
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~                                 ~~~~~
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
        LeuArgValVal SerAlaLeu ProIleGln HisGlnAspTrp MetSerGly LysGluPhe
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
721     CTCCGGGTGG TCAGTGCCCT CCCCATCCAG CACCAGGACT GGATGAGTGG CAAGGAGTTC
        GAGGCCCACC AGTCACGGGA GGGGTAGGTC GTGGTCCTGA CCTACTCACC GTTCCTCAAG
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
        LysCysSerVal AsnAsnLys AspLeuPro AlaSerIleGlu ArgThrIle SerLysPro
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
781     AAATGCTCGG TCAACAACAA AGACCTCCCA GCGTCCATCG AGAGAACCAT CTCAAAACCC
        TTTACGAGCC AGTTGTTGTT TCTGGAGGGT CGCAGGTAGC TCTCTTGGTA GAGTTTTGGG
        ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~
```

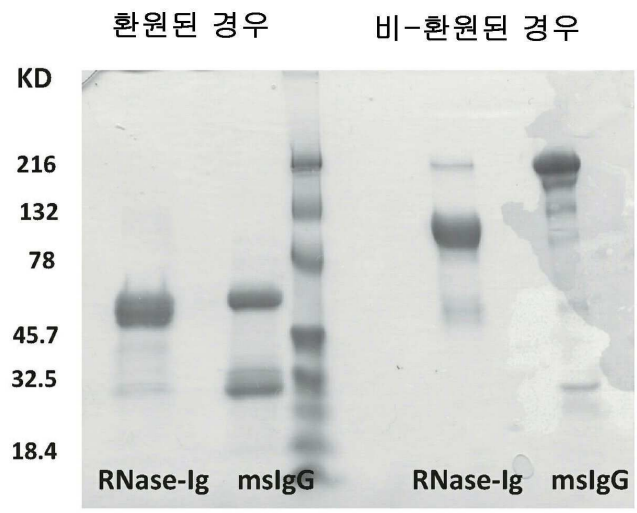
도 1(Con't)

도면2


대표적인 RNase 및 DNase Ig 융합 유전자
HindIII
AgeI
BglII / XhoI
SalI/EcorRV 2nd rsite
XbaI
원래의(native) 또는 비상등의 신호 펩티드
도메인 1
mDNase1L3
hDNase1L3
mRNase1
hRNase1
안티-RNA scFv
안티-DNAscFv
Ig 꼬리
+/- STOP codon
mIgG2a SCC H TM
mIgG2a SSS H TM
mIgG2a SSS H Y405/407
hIgG1 SCCH P238S P331S
hIgG1 SSSH P238S P331S
도메인 2
RNase1
DNase1L3
안티-RNA scFv
안티-DNA scFv
(힌지)
hRNase 1
hIgG1-CH2-CH3

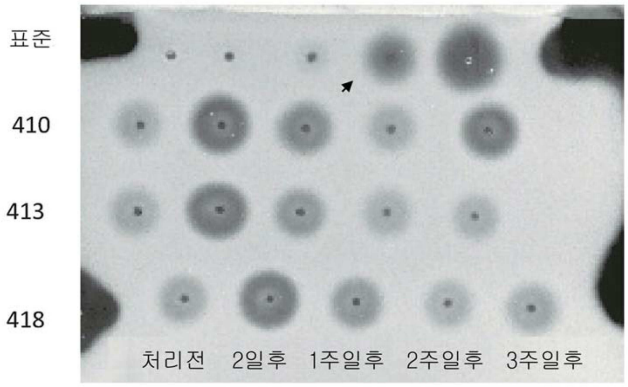
도 2

도면3


환원된 경우
비-환원된 경우
KD
216
132
78
45.7
32.5
18.4
RNase-Ig
msIgG
RNase-Ig
msIgG

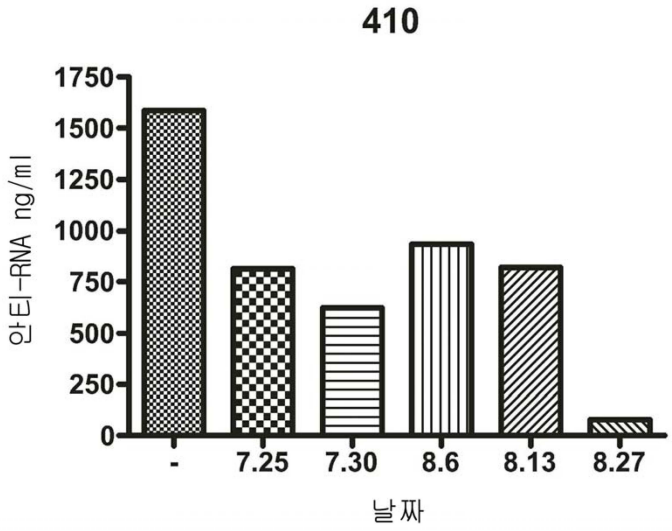
도 3

도면4


표준
410
413
418
처리전
2일후
1주일후
2주일후
3주일후

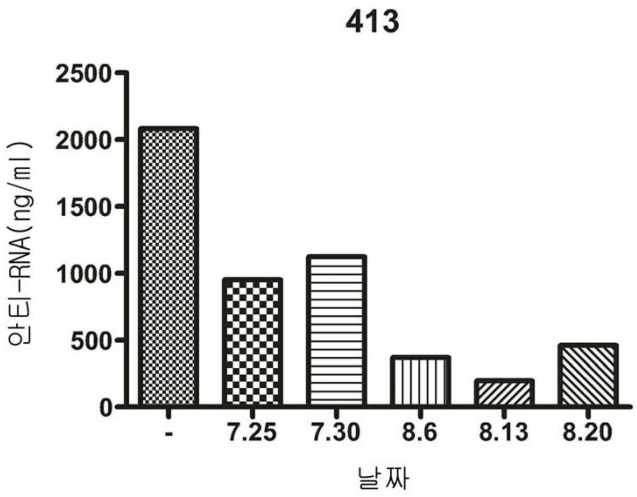
도 4

도면5


410
1750
1500
1250
1000
750
500
250
0
안티-RNA ng/ml
-
7.25
7.30
8.6
8.13
8.27
날짜

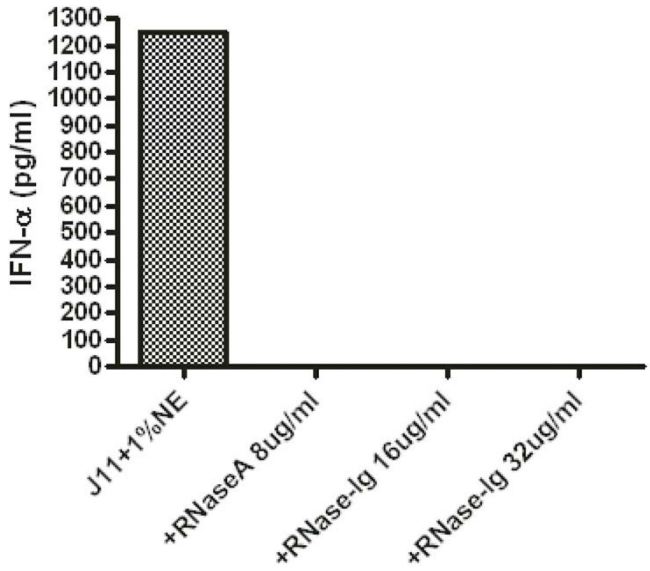
도 5

도면6


413
2500
2000
1500
1000
500
0
안티-RNA(ng/ml)
-
7.25
7.30
8.6
8.13
8.20
날짜

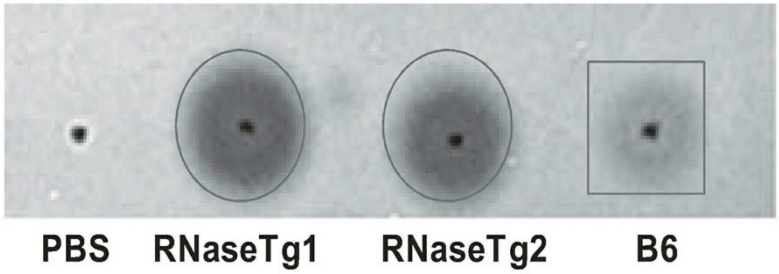
도 6

도면7


IFN-α (pg/ml)
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
J11+1%NE
+RNaseA 8ug/ml
+RNase-Ig 16ug/ml
+RNase-Ig 32ug/ml

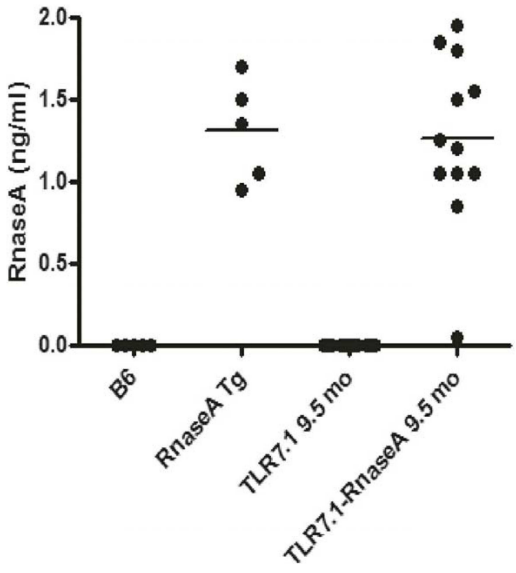
도 7

도면8


PBS
RNaseTg1
RNaseTg2
B6

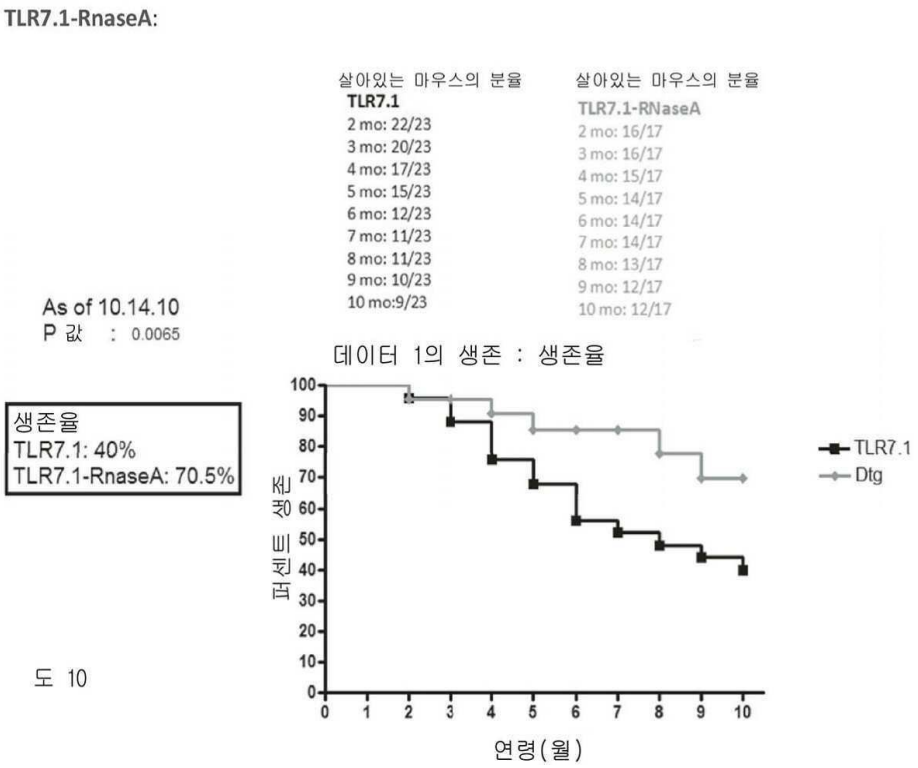
도 8

도면9



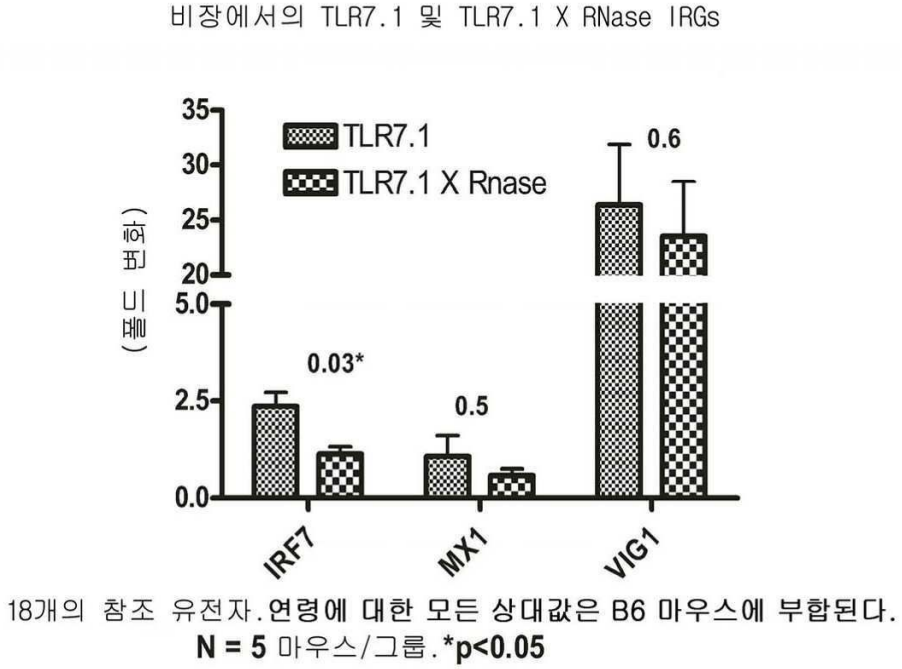
도 9

도면10



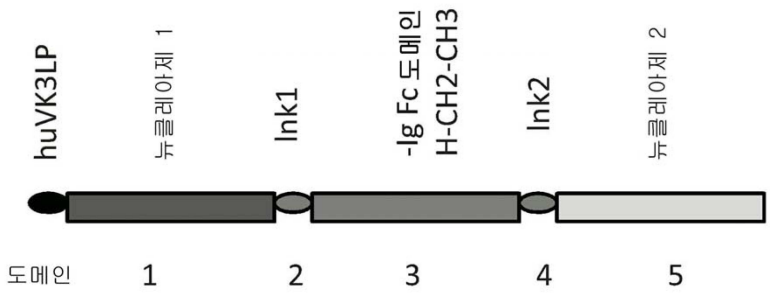
도 10

도면11



도 11

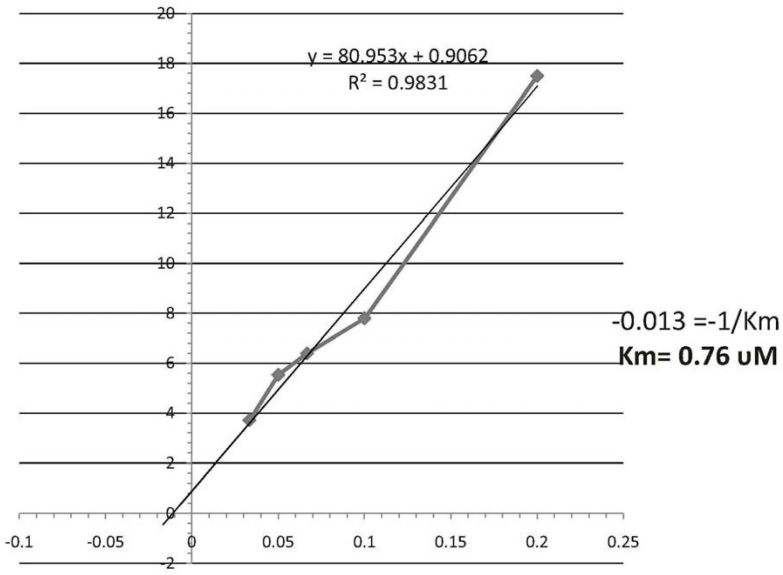
도면12



Nuclease 1 or 2	lnk 1 or 2	IgGFc
hRNase-WT	(gly4ser)3	SCCH-hIgG1WT
hRNase-G88D	(gly4ser)4	hIgG1-P238S
hDNase1 WT	(gly4ser)5	hIgG1-N297S
hDNAse1-A114F	NLG	hIgG1-P331S
hDNase1-G105R;A114F	none	mIgG2a-WT
hDNase1-G105R	(gly4ser)n	mIgG2c-WT
hTREX1-72AA		mIgG2A-C WT or MT
hDNase1L3		
hTREX1-lnk-hTREX1		

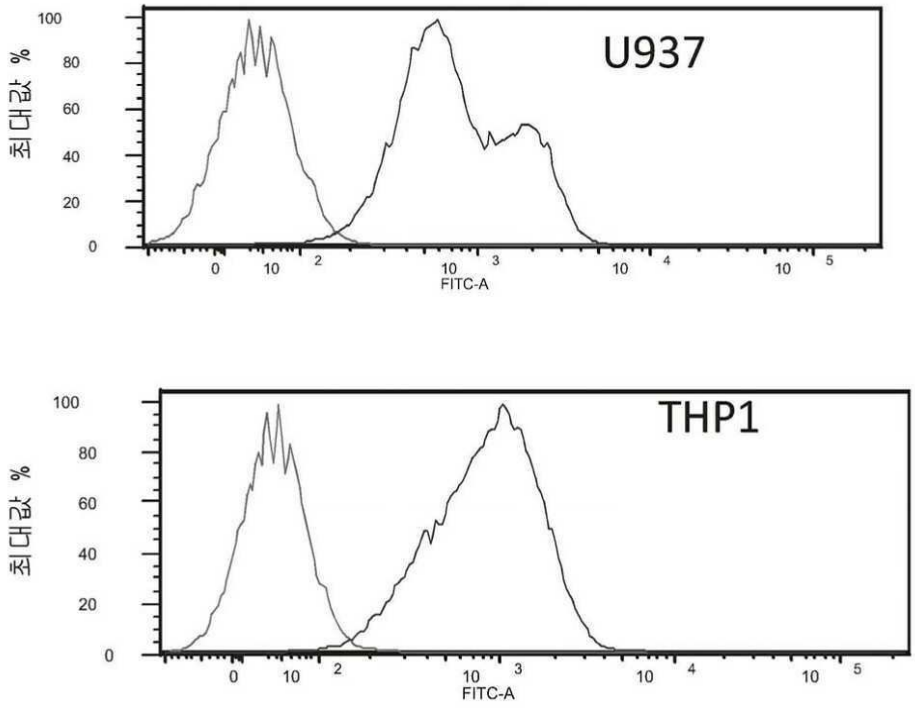
도 12

도면13



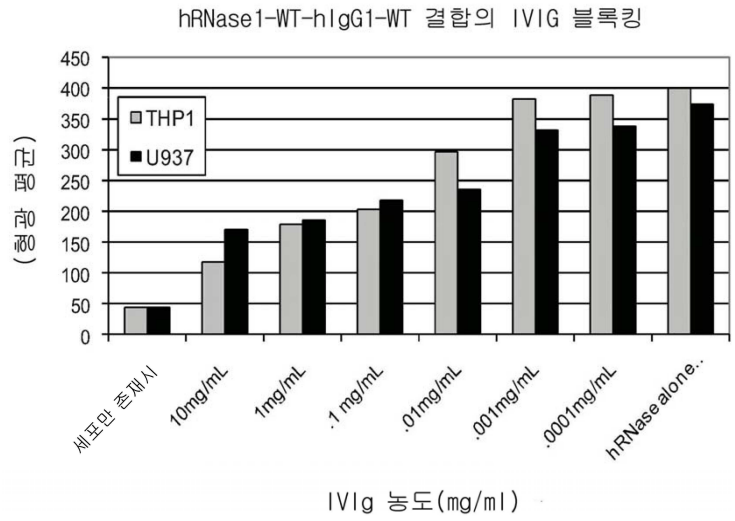
도 13

도면14



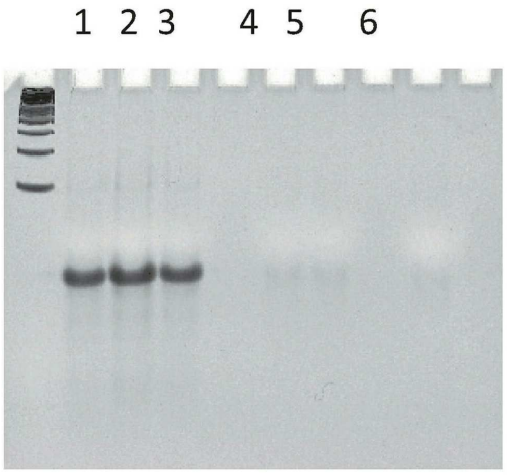
도 14

도면15



도 15

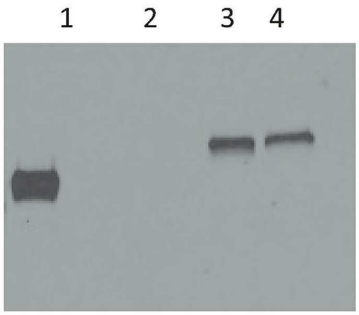
도면16



1:BDCA2 **트랜스펙션된** COS sup
2:효소 무처리된 대조군
3:Mock **트랜스펙션된** COS sup
4:Trex1-(Gly4s)4-Ig **트랜스펙션된** COS sup
5:Trex1-(Gly4s)5-Ig **트랜스펙션된** COS sup
6:인간 TREX1 양성대조군

도 16

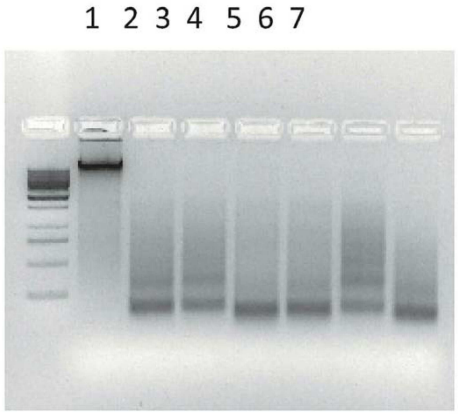
도면17



1:양성대조군으로 사용되는 BDCA2-Ig **트랜스펙션된** COS sup(1ml)used as positive control
2:**음성 대조군으로 사용되는** Mock COS sup(1ml)
3:Trex1-(Gly4s)4-Ig **트랜스펙션된** COS sup(1ml)
4:Trex1-(Gly4s)5-Ig **트랜스펙션된** COS sup(1ml)

도 17

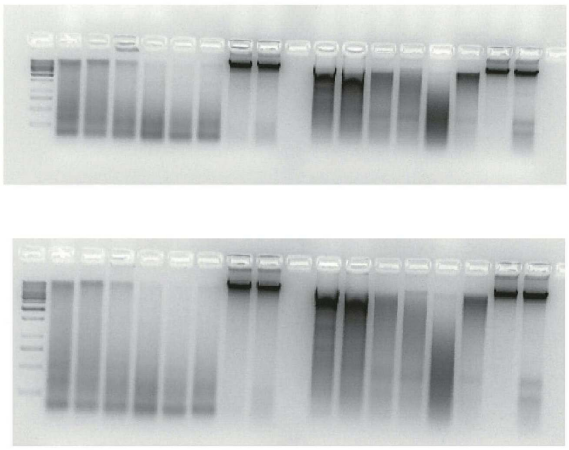
도면18



1.대조군
2.2A3(600nM MTX)
3.2A3(800nM MTX)
4.3A5(300nM MTX)
5.3A5(400nM MTX)
6.8H8(600nM MTX)
7.bulk CHO sup

도 18

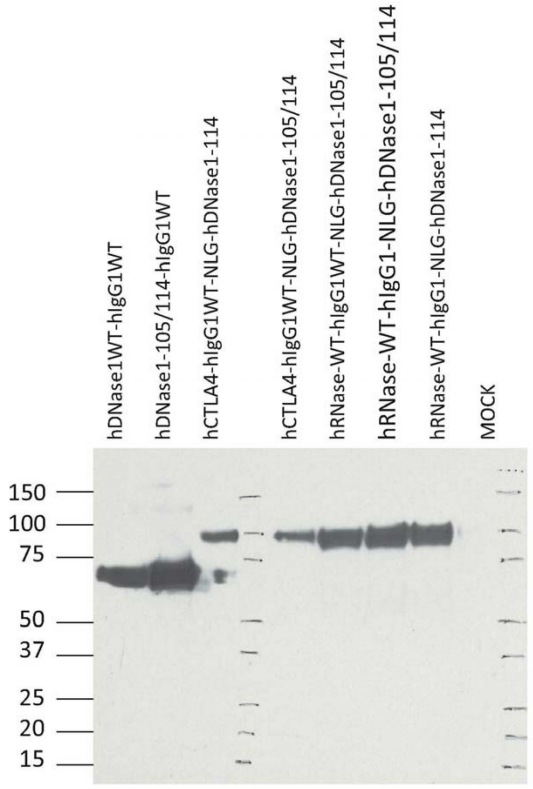
도면19



1,2,3,4,5: mDNase1l3-L-Ig 트랜스펙션된 COS sup를 2ul, 5ul, 10ul, 15ul 및 20ul로 처리
6: mDNase1l3-NL-Ig 트랜스펙션된 COS sup 20ul
7: mRNase-Ig 트랜스펙션된 COS sup 20ul
8: COS sup 20ul

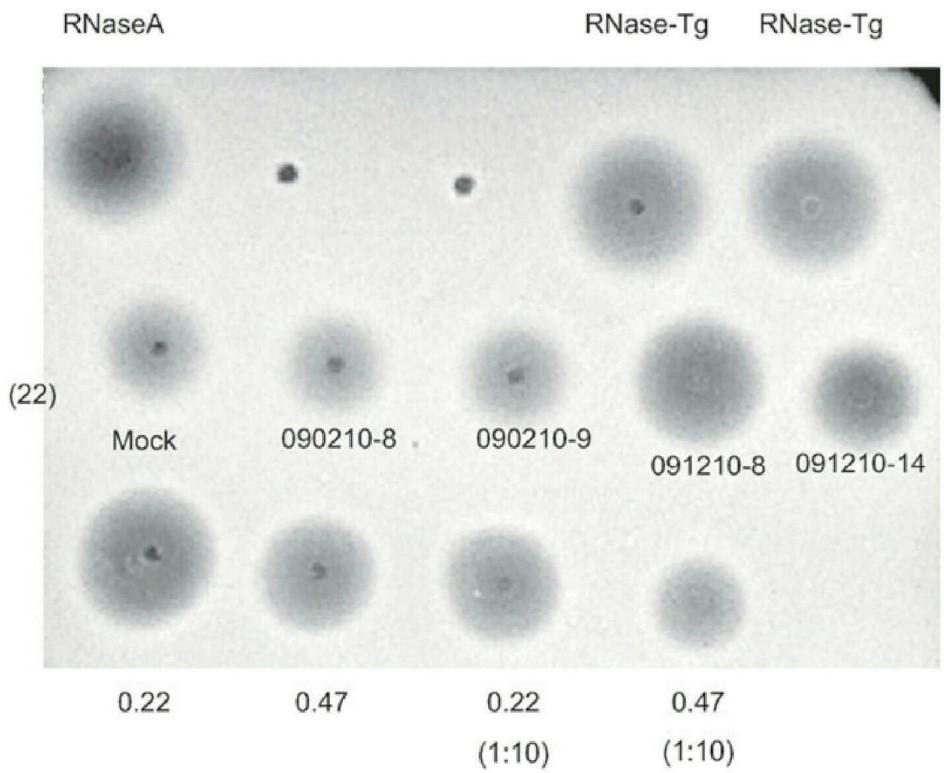
도 19

도면20


hDNase1WT-hIgG1WT
hDNase1-105/114-hIgG1WT
hCTLA4-hIgG1WT-NLG-hDNase1-114
hCTLA4-hIgG1WT-NLG-hDNase1-105/114
hRNase-WT-hIgG1WT-NLG-hDNase1-105/114
hRNase-WT-hIgG1-NLG-hDNase1-105/114
hRNase-WT-hIgG1-NLG-hDNase1-114
MOCK
150
100
75
50
37
25
20
15

도 20

도면21



Mock
090210-8=DNaseWTIg
090210-9=DNase105/114Ig
091210-8=Rnase-Ig-DNase105/114
091210-14=Rnase-Ig-DNase114

0.22 정제된 mRNaseA-WT-mIgG2c-WT 융합단백질
0.47 정제된 mRNaseA-WT-hmIgG2c-WT 융합단백질

도 21

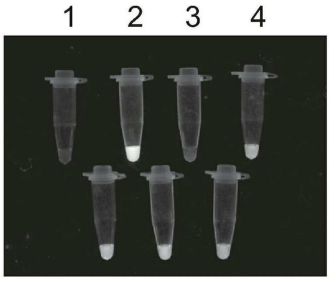
도면22

A. 플라스미드 DNA 효소분해의 겔 분석



1: 플라스미드DNA 혼합물
2: mock sup
3: 090210-8
4: 090210-9
5: 091210-8
6: 091210-14
7: DNAseI

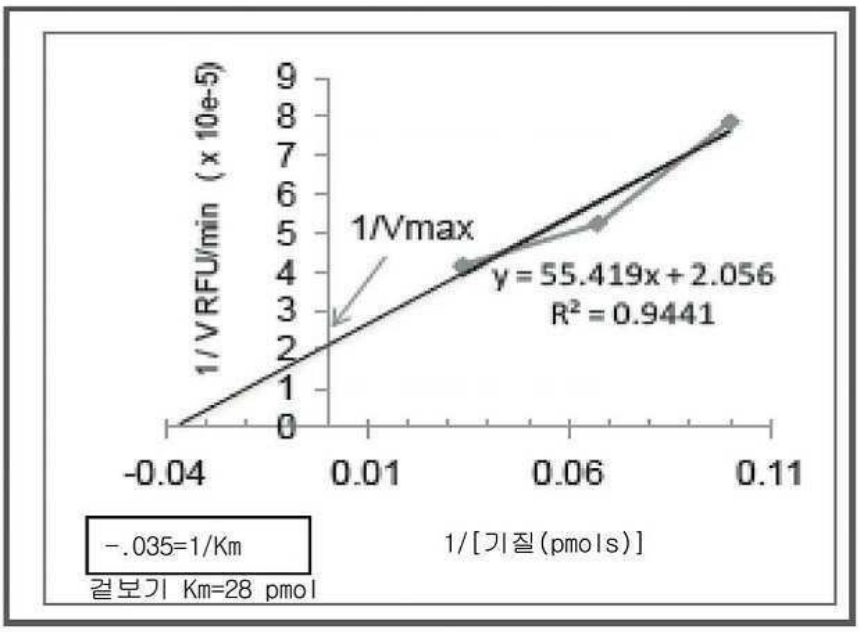
B. DNase Alert 기질 효소분해 /UV 가시화



1: neg. control ddH2O
2:DNase 1 (2 U)
3: mock transfected sup.
4: 090210-8
5: 090210-9
6: 091210-8
7: 091210-14

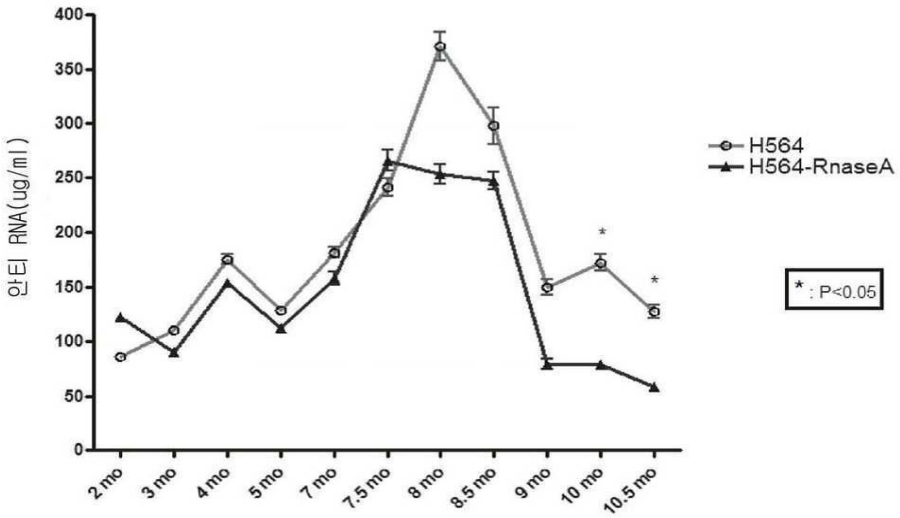
도 22

도면23



도 23

도면24



도 24

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> LEDBETTER, JEFFREY A.

HAYDEN-LEDBETTER, MARTHA

ELKON, KEITH

SUN, XIZHANG

<120> THERAPEUTIC NUCLEASE COMPOSITIONS AND METHODS

<130> 26776-19179 US

<140> 13/197,731

<141> 2011-08-03

<150> PCT/US10/55131

<151> 2010-11-02

<150> 61/370,752

<151> 2010-08-04

<150> 61/257,458

<151> 2009-11-02

<160> 225

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 1

gttaagcttg ccaccatggg tctggagaag tccctcattc tg 42

<210> 2

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 2

gataccaccg gtagggaatc tgcagcacag aagtttcag 39

<210> 3

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 3

ggctcgagca cagtagcatc aaagtggact ggtacgtagg 40

<210> 4

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 4

aaatctagac ctcaaccagg tagggaatct gcagcacaga agtttcag 48

<210> 5

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide

<400> 5

tctagactat cacacagtag catcaaagtg gactggtacg tag 43

<210> 6

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 6

tgtccaccgt gtccagcacc tgaactcctg ggtggatcgt cagtcttcc 49

<210> 7

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 7

agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgt 49

<210> 8

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 8

tctagattat catttacccg gagacagaga gaggctcttc tgcgtgtagt g 51

<210> 9

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 9

cctccatgca aatgcccagc acctaacctc ttgggtggat catccgtctt catcttcc 58

<210> 10

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 10

gaagatctcg agcccagagg tcccacaatc aagccctctc ctcca 45

<210> 11

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 11

gtttctagat tatcatttac ccggagtccg agagaagctc ttagtcgt 48

<210> 12

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 12

agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgt 49

<210> 13

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220
><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 13

gttttctcga tggaggctgg gagggctttg ttggagacc 39

<210> 14

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 14

aaggtctcca acaaagccct cccagcctcc atcgagaaaa caatctcc 48

<210> 15

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 15

tctagattat catttacccg gagacagaga gaggctcttc tgcgtgtagt g 51

<210> 16

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 16

accggtaagg aatcccgggc caagaaattc c 31

<210> 17

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 17

ctcgagatct gtagagtcct ccacagaagc atcaaagtgg 40

<210> 18

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 18

agactgccgc ctgacaaacg actccaggta ccc 33

<210> 19

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 19

gggtacctgg agtcgtttgt caggcggcag tct 33

<210> 20

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 20

accggtatgg gctcacagac cctgccccat ggtcaca 37

<210> 21

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 21

ctcgagatct gttgttccag tggtagccgg agtgccgtac atg 43

<210> 22

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 22

gttaagcttg ccaccatgtc cctgcaccca gcttccccac gcctg 45

<210> 23

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 23

ctcgagatct gaggagcgat tgccttttt tctcttttg agag 44

<210> 24

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 24

accggtctaa ggctctgctc cttcaatgtg aggtcctttg ga 42

<210> 25

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 25

ctcgagatct gaggagcgat tgccttttt tctcttttg agag 44

<210> 26

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 26

gttaccggtc tgaagatcgc agccttcaac atccag 36

<210> 27

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 27

gttctcgaga tctttcagca tcacctccac tggatagtg 39

<210> 28

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 28

gttgatatcc tgaagatcgc agccttcaac atccag 36

<210> 29

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 29

gtttctagat tatcacttca gcatcacctc cactggatag tg 42

<210> 30

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 30

tgtccaccgt gtccagcacc tgaactcctg ggtggatcgt cagtcttcc 49

<210> 31

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 31

agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgt 49

<210> 32

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 32

gaagatctcg agcccaaatc ttctgacaaa actcacacat gt 42

<210> 33

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 33

gttagatctc gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca tct 43

<210> 34

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 34

tctagattat catttacccg gagacagaga gaggctcttc tgcgtgtagt g 51

<210> 35

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 35

aaggtctcca acaaagccct cccagcctcc atcgagaaaa caatctcc 48

<210> 36

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 36

gttttctcga tggaggctgg gagggctttg ttggagacc 39

<210> 37

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 37

aagcttgcca ccatggctct ggagaagtct cttgtccggc tcc 43

<210> 38

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 38

ctcgagatct gtagagtcct ccacagaagc atcaaagtgg 40

<210> 39

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 39

accggtaagg aatcccgggc caagaaattc c 31

<210> 40

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 40

gatatccctt ccctgggcaa ggaatcccgg gccaagaaat tccag 45

<210> 41

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220
><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 41

gtttctagat tattaggtag agtcctccac agaagcatca aagtg 45

<210> 42

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 42

ggtaagcttg ccaccatgtc acgggagctg gccccactgc tgctt 45

<210> 43

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 43

ctcgagatct gaggagcgtt tgctctttgt tttcttcctt ag 42

<210> 44

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 44

accggtatga ggatctgctc cttcaacgtc aggtcctttg g 41

<210> 45

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 45

gttaccggtc tgaagatcgc agccttcaac atccag 36

<210> 46

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 46

gttctcgaga tctttcagca tcacctccac tggatagtg 39

<210> 47

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 47

gttgatatcc tgaagatcgc agccttcaac atccag 36

<210> 48

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 48

gtttctagat tatcacttca gcatcacctc cactggatag tg 42

<210> 49

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 49

gatggctgcg agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc 60

<210> 50

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 50

gaacctgaca atgaatggct ctcggttgaa ggtgtcgttc ctgcagggct cgcagccatc 60

<210> 51

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 51

ggagaagaac ctgacaatga atggctctcg gttgaaggt 39

<210> 52

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 52

accttcaacc gagagccatt cattgtcagg ttcttctcc 39

<210> 53

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 53

accggtatgg gccctggagc tcgcagacag ggcag 35

<210> 54

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 54

ctcgagatct ttggtcctag cagaggctgt gacc 34

<210> 55

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 55

accggtctcg agatgggccc tggagctcgc agacagg 37

<210> 56

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 56

ctcgagtttg gtcctagcag aggctgtgac c 31

<210> 57

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 57

accggtatgg gctcacagac cctgccccat ggtcaca 37

<210> 58

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 58

ctcgagatct gttgttccag tggtagccgg agtgccgtac atg 43

<210> 59

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 59

gttaagcttg ccaccatgtc cctgcaccca gcttccccac gcctg 45

<210> 60

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 60

ctcgagatct gaggagcgat tgccttttt tctcttttg agag 44

<210> 61

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 61

gttaagcttg ccaccatggg tctggagaag tccctcattc tg 42

<210> 62

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 62

ggctcgagca cagtagcatc aaagtggact ggtacgtagg 40

<210> 63

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 63

cctccatgca aatgcccagc acctaacctc ttgggtggat catccgtctt catcttcc 58

<210> 64

<211> 53

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 64

agatctcgag cccagaggtc ccacaatcaa gccctctcct ccatgcaaat gcc 53

<210> 65

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 65

gaagatctcg agcccagagg tcccacaatc aagccctctc ctcca 45

<210> 66

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 66

atcaagccct ctcctccatc taaatcccca gcacctaac 39

<210> 67

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 67

agtggcaagg agttcaaatg ctcggtcaag aagaaagacc tcccagcgtc catcgag 57

<210> 68

<211> 55

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 68

ggttctctcg atggacgctg ggaggtcttt gttgttgacc gagcatttga actcc 55

<210> 69

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 69

gtttctagat tatcatttac ccggagtccg agagaagctc ttagtcgt 48

<210> 70

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 70

gctagctccg tcgactttac ccggagacag agagagg 37

<210> 71

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 71

gactggctga atggcaagga gtacaagtgc tcggtctcca acaaagccct c 51

<210> 72

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 72

gagggctttg ttggagaccg agcacttgta agacttgcca ttcagccagt c 51

<210> 73

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 73

ccgcgggagg agcagtacag cagcacgtac cgtgtggtca gcgtc 45

<210> 74

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 74

gacgctgacc acacggtacg tgctgctgta ctgctcctcc cgcgg 45

<210> 75

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 75

gatatctcta gatttacccg gagtccgaga gaagctctta gtcgt 45

<210> 76

<211> 47

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 76

gatatctccg gagtcgactt tacccggagt ccgagagaag ctcttag 47

<210> 77

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 77

cacaaaccca tagagaggat tacagcagta ctctccgggt ggtc 44

<210> 78

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 78

gaccacccgg agagtactgc tgtaatcctc tctatgggtt tgag 44

<210> 79

<400> 79

000

<210> 80

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 80

gatatcaccg gtagaaccac ctccaccact cccacctcct ccagtgcctc c 51

<210> 81

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 81

gtcgactccg gaggaggtgg ctcaggtggt ggaggcagtg gaggaggtgg 50

<210> 82

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 82

aaagtcgacg gagctagcag ccccgtgaac gtgagcagcc ccagcgtg 48

<210> 83

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 83

cccatgatat cctgcacgct ggggctgctc 30

<210> 84

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 84

accggtatga ggatctgctc cttcaacgtc aggtcctttg g 41

<210> 85

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 85

agatctttat caggagcgtt tgctctttgt tttcttcctt ag 42

<210> 86

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 86

tctagattat caggagcgat tgccttttt tctcttttg agag 44

<210> 87

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 87

accggtctaa ggctctgctc cttcaatgtg aggtcctttg ga 42

<210> 88

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 88

gataccaccg gtagggaatc tgcagcacag aagtttcag 39

<210> 89

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 89

aaatctagac ctcaaccagg tagggaatct gcagcacaga agtttcag 48

<210> 90

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 90

tctagactat cacacagtag catcaaagtg gactggtacg ta 42

<210> 91

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 91

agactgccgc ctgacaaacg actccaggta ccc 33

<210> 92

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 92

gggtacctgg agtcgtttgt caggcggcag tct 33

<210> 93

<211> 52

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 93

ggctcaggtg gtggaggatc tggaggaggt ggctcaggtg gtggaggatc tg 52

<210> 94

<211> 46

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 94

gttagatctc tccggaggag gtggctcagg tggtggagga tctgga 46

<210> 95

<211> 46

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 95

ctcgagactc ccacctcctc cagatcctcc accacctgag ccacct 46

<210> 96

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 96

aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg 50

<210> 97

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 97

ctcgagaccg gtagaaccac ctccaccact cccacctcct ccagatcctc 50

<210> 98

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 98

gttagatctc tccggaggag gtggctca 28

<210> 99

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer

<400> 99

accggtctcg agactcccac ctcctccaga tc 32

<210> 100

<211> 82

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 100

agatctctcc ggaggaggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggaggtg ggagtggtgg 60

aggtggttct accggtctcg ag 82

<210> 101

<211> 97

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 101

agatctctcc ggaggaggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggaggtg gctcaggtgg 60

tggaggatct ggaggaggtg ggagtaccgg tctcgag 97

<210> 102

<211> 91

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 102

agatctctcc ggaggaggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggaggtg gctcaggtgg 60

tggaggatct ggaggaggtg ggagtctcga g 91

<210> 103

<211> 462

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 103

gtcgacggag ctagcagccc cgtgaacgtg agcagcccca gcgtgcagga tatcccttcc 60

ctgggcaagg aatcccgggc caagaaattc cagcggcagc atatggactc agacagttcc 120

cccagcagca gctccaccta ctgtaaccaa atgatgaggc gccggaatat gacacagggg 180

cggtgcaaac cagtgaacac ctttgtgcac gagcccctgg tagatgtcca gaatgtctgt 240

ttccaggaaa aggtcacctg caagaacggg cagggcaact gctacaagag caactccagc 300

atgcacatca cagactgccg cctgacaaac gactccaggt accccaactg tgcataccgg 360

accagcccga aggagagaca catcattgtg gcctgtgaag ggagcccata tgtgccagtc 420

cactttgatg cttctgtgga ggactctacc taataatcta ga 462

<210> 104

<211> 798

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 104

gatatcctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat 60

gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggtccag 120

gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaagctgc tggacaacct caatcaggat 180

gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag 240

cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat 300

gatggctgcg agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc 360

ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg 420

gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg 480

ggcttggagg acgtcatgtt gatgggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc 540

tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac 600

agcgctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg 660

atgctgctcc gaggcgccgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc 720

tatggcctga gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg 780

ctgaagtgat aatctaga 798

<210> 105

<211> 798

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 105

gatatcctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat 60

gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggtccag 120

gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaagctgc tggacaacct caatcaggat 180

gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag 240

cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat 300

gatggctgcg agccctgcgg gaacgacacc ttcaaccgag agccagccat tgtcaggttc 360

ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg 420

gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg 480

ggcttggagg acgtcatgtt gatgggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc 540

tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac 600

agcgctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg 660

atgctgctcc gaggcgccgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc 720

tatggcctga gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg 780

ctgaaatgat aatctaga 798

<210> 106

<211> 798

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 106

gatatcctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat 60

gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggtccag 120

gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaagctgc tggacaacct caatcaggat 180
gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag 240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat 300
gatggctgcg agccctgcgg gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc 360
ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg 420
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg 480
ggcttagagg acgtcatgtt gatgggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc 540

tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac 600
agcgctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg 660
atgctgctcc gaggcgccgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc 720
tatggcctga gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg 780
ctgaagtgat aatctaga 798

<210> 107
<211> 795
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 107
accggtctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat 60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggtccag 120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaagctgc tggacaacct caatcaggat 180
gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag 240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat 300
gatggctgcg agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc 360
ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg 420

gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg 480
ggcttggagg acgtcatgtt gatgggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc 540
tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac 600
agcgctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg 660

atgctgctcc gaggcgccgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc 720

tatggcctga gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg 780

ctgaaagatc tcgag 795

<210> 108

<211> 795

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 108

accggtctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat 60

gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggtccag 120

gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaagctgc tggacaacct caatcaggat 180

gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag 240

cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat 300

gatggctgcg agccctgcgg gaacgacacc ttcaaccgag agccagccat tgtcaggttc 360

ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg 420

gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg 480

ggcttggagg acgtcatgtt gatgggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc 540

tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac 600

agcgctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg 660

atgctgctcc gaggcgccgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc 720

tatggcctga gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg 780

ctgaaagatc tcgag 795

<210> 109

<211> 795

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 109

accggtctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat 60

gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggtccag 120

gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaagctgc tggacaacct caatcaggat 180

gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag 240

cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat 300

gatggctgcg agccctgcgg gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc 360

ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg 420

gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg 480

ggcttagagg acgtcatgtt gatgggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc 540

tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac 600

agcgctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg 660

atgctgctcc gaggcgccgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc 720

tatggcctga gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg 780

ctgaaagatc tcgag 795

<210> 110

<211> 715

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 110

agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga 60

actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat 120

ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt 180

caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga 240

ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg 300

gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga 360

gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc 420

atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta 480

tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac 540

cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga 600

caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca 660

caaccactac acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aaatgataat ctaga 715

<210> 111

<211> 858

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 111

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120

atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180

ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240

aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300

tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360

tactacgatg atggctgcga gccctgcggg aacgacacct tcaaccgaga gccagccatt 420

gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480

gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540

gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600

gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660

atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720

gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780

caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840

gaggtgatgc tgaagtga 858

<210> 112

<211> 918

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 112

atgtcacggg agctggcccc actgctgctt ctcctcctct ccatccacag cgccctggcc 60

atgaggatct gctccttcaa cgtcaggtcc tttggggaaa gcaagcagga agacaagaat 120

gccatggatg tcattgtgaa ggtcatcaaa cgctgtgaca tcatactcgt gatggaaatc 180

aaggacagca acaacaggat ctgccccata ctgatggaga agctgaacag aaattcaagg 240

agaggcataa catacaacta tgtgattagc tctcggcttg gaagaaacac atataaagaa 300

caatatgcct ttctctacaa ggaaaagctg gtgtctgtga agaggagtta tcactaccat 360

gactatcagg atggagacgc agatgtgttt tccagggagc cctttgtggt ctggttccaa 420

tctccccaca ctgctgtcaa agacttcgtg attatccccc tgcacaccac cccagagaca 480

tccgttaagg agatcgatga gttggttgag gtctacacgg acgtgaaaca ccgctggaag 540
gcggagaatt tcattttcat gggtgacttc aatgccggct gcagctacgt ccccaagaag 600
gcctggaaga acatccgctt gaggactgac cccaggtttg tttggctgat cggggaccaa 660
gaggacacca cggtgaagaa gagcaccaac tgtgcatatg acaggattgt gcttagagga 720
caagaaatcg tcagttctgt tgttcccaag tcaaacagtg tttttgactt ccagaaagct 780
tacaagctga ctgaagagga ggccctggat gtcagcgacc actttccagt tgaatttaaa 840
ctacagtctt caagggcctt caccaacagc aaaaaatctg tcactctaag gaagaaaaca 900

aagagcaaac gctcctag 918

<210> 113
<211> 459
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 113

atgggtctgg agaagtctct tgtccggctc cttctgcttg tcctgatact gctggtgctg 60
ggctgggtcc agccttccct gggcaaggaa tcccgggcca agaaattcca gcggcagcat 120
atggactcag acagttcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaaat gatgaggcgc 180
cggaatatga cacaggggcg gtgcaaacca gtgaacacct ttgtgcacga gcccctggta 240
gatgtccaga atgtctgttt ccaggaaaag gtcacctgca agaacgggca gggcaactgc 300

tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccgcc tgacaaacgg ctccaggtac 360
cccaactgtg cataccggac cagcccgaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg 420
agcccatatg tgccagtcca ctttgatgct actgtgtag 459

<210> 114
<211> 1162
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 114

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60
ccagatacca ccggtaggga atctgcagca cagaagtttc agcggcagca catggatcca 120

gatggttcct ccatcaacag ccccacctac tgcaaccaaa tgatgaaacg ccgggatatg 180

acaaatgggt catgcaagcc cgtgaacacc ttcgtgcatg agcccttggc agatgtccag 240

gccgtctgct cccaggaaaa tgtcacctgc aagaacagga agagcaactg ctacaagagc 300

agctctgccc tgcacatcac tgactgccac ctgaagggca actccaagta tcccaactgt 360

gactacaaga ccactcaata ccagaagcac atcattgtgg cctgtgaagg gaacccctac 420

gtaccagtcc actttgatgc tactgtgctc gagcccagag gtctcacaat caagccctct 480

cctccatgca aatgcccagc acctaacctc ttgggtggat catccgtctt catcttccct 540

ccaaagatca aggatgtact catgatctcc ctgagcccca tggtcacatg tgtggtggtg 600

gatgtgagcg aggatgaccc agacgtccag atcagctggt ttgtgaacaa cgtggaagta 660

cacacagctc agacacaaac ccatagagag gattacaaca gtactctccg ggtggtcagt 720

gccctcccca tccagcacca ggactggatg agtggcaagg agttcaaatg ctcggtcaac 780

aacaaagacc tcccagcgtc catcgagaga accatctcaa aacccagagg gccagtaaga 840

gctccacagg tatatgtctt gcctccacca gcagaagaga tgactaagaa agagttcagt 900

ctgacctgca tgatcacagg cttcttacct gccgaaattg ctgtggactg gaccagcaat 960

gggcgtacag agcaaaacta caagaacacc gcaacagtcc tggactctga tggttcttac 1020

ttcatgtaca gcaagctcag agtacaaaag agcacttggg aaagaggaag tcttttcgcc 1080

tgctcagtgg tccacgaggg tctgcacaat caccttacga ctaagagctt ctctcggact 1140

ccgggtaaat gataatctag aa 1162

<210> 115

<211> 2004

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (1921)..(1921)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 115

aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtaaggaatc ccgggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120

agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaatga tgaggcgccg gaatatgaca 180

caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat 240

gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac 300

tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtaccc caactgtgca 360

taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaagggag cccatatgtg 420

ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac 480

aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 540

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 600

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 660

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 720

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 780

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 840

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 900

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 960

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1020

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1080

gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1140

tctctgtctc cgggtaaagt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc 1200

gtgcaggata tcctgaagat cgcagccttc aacatccaga catttgggga gaccaagatg 1260

tccaatgcca ccctcgtcag ctacattgtg cagatcctga gccgctatga catcgccctg 1320

gtccaggagg tcagagacag ccacctgact gccgtgggga agctgctgga caacctcaat 1380

caggatgcac cagacaccta tcactacgtg gtcagtgagc cactgggacg gaacagctat 1440

aaggagcgct acctgttcgt gtacaggcct gaccaggtgt ctgcggtgga cagctactac 1500

tacgatgatg gctgcgagcc ctgcgggaac gacaccttca accgagagcc agccattgtc 1560

aggttcttct cccggttcac agaggtcagg gagtttgcca ttgttcccct gcatgcggcc 1620

ccgggggacg cagtagccga gatcgacgct ctctatgacg tctacctgga tgtccaagag 1680

aaatggggct cggaggacgt catgttgatg ggcgacttca atgcgggctg cagctatgtg 1740

agaccctccc agtggtcatc catccgcctg tggacaagcc ccaccttcca gtggctgatc 1800

cccgacagcg ctgacaccac agctacaccc acgcactgtg cctatgacag gatcgtggtt 1860

gcagggatgc tgctccgagg cgccgttgtt cccgactcgg ctcttccctt taacttccag 1920

nctgcctatg gcctgagtga ccaactggcc caagccatca gtgaccacta tccagtggag 1980

gtgatgctga agtgataatc taga 2004

<210> 116

<211> 2004

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 116

aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtaaggaatc ccgggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120

agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaatga tgaggcgccg gaatatgaca 180

caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat 240

gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac 300

tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtaccc caactgtgca 360

taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaagggag cccatatgtg 420

ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac 480

aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 540

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 600

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 660

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 720

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 780

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 840

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 900

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 960

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1020

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1080

gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1140

tctctgtctc cgggtaaagt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc 1200

gtgcaggata tcctgaagat cgcagccttc aacatccaga catttgggga gaccaagatg 1260

tccaatgcca ccctcgtcag ctacattgtg cagatcctga gccgctatga catcgccctg 1320

gtccaggagg tcagagacag ccacctgact gccgtgggga agctgctgga caacctcaat 1380

caggatgcac cagacaccta tcactacgtg gtcagtgagc cactgggacg gaacagctat 1440

aaggagcgct acctgttcgt gtacaggcct gaccaggtgt ctgcggtgga cagctactac 1500

tacgatgatg gctgcgagcc ctgcgggaac gacaccttca accgagagcc attcattgtc 1560

aggttcttct cccggttcac agaggtcagg gagtttgcca ttgttcccct gcatgcggcc 1620

ccgggggacg cagtagccga gatcgacgct ctctatgacg tctacctgga tgtccaagag 1680

aaatggggct tagaggacgt catgttgatg ggcgacttca atgcgggctg cagctatgtg 1740

agaccctccc agtggtcatc catccgcctg tggacaagcc ccaccttcca gtggctgatc 1800

cccgacagcg ctgacaccac agctacaccc acgcactgtg cctatgacag gatcgtggtt 1860

gcagggatgc tgctccgagg cgccgttgtt cccgactcgg ctcttccctt taacttccag 1920

gctgcctatg gcctgagtga ccaactggcc caagccatca gtgaccacta tccagtggag 1980

gtgatgctga agtgataatc taga 2004

<210> 117

<211> 2004

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 117

aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtaaggaatc ccgggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120

agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaatga tgaggcgccg gaatatgaca 180

caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat 240

gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac 300

tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtaccc caactgtgca 360

taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaagggag cccatatgtg 420

ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac 480

aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 540

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 600

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 660

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 720

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 780

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 840

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 900

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 960

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1020

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1080

gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1140

tctctgtctc cgggtaaagt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc 1200

gtgcaggata tcctgaagat cgcagccttc aacatccaga catttgggga gaccaagatg 1260

tccaatgcca ccctcgtcag ctacattgtg cagatcctga gccgctatga catcgccctg 1320

gtccaggagg tcagagacag ccacctgact gccgtgggga agctgctgga caacctcaat 1380

caggatgcac cagacaccta tcactacgtg gtcagtgagc cactgggacg gaacagctat 1440

aaggagcgct acctgttcgt gtacaggcct gaccaggtgt ctgcggtgga cagctactac 1500

tacgatgatg gctgcgagcc ctgcgggaac gacaccttca accgagagcc agccattgtc 1560

aggttcttct cccggttcac agaggtcagg gagtttgcca ttgttcccct gcatgcggcc 1620

ccgggggacg cagtagccga gatcgacgct ctctatgacg tctacctgga tgtccaagag 1680

aaatggggct tggaggacgt catgttgatg ggcgacttca atgcgggctg cagctatgtg 1740

agaccctccc agtggtcatc catccgcctg tggacaagcc ccaccttcca gtggctgatc 1800

cccgacagcg ctgacaccac agctacaccc acgcactgtg cctatgacag gatcgtggtt 1860

gcagggatgc tgctccgagg cgccgttgtt cccgactcgg ctcttccctt taacttccag 1920

gctgcctatg gcctgagtga ccaactggcc caagccatca gtgaccacta tccagtggag 1980

gtgatgctga aatgataatc taga 2004

<210> 118

<211> 1569

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 118

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120

atgtccaatg ccacccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180

ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240

aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300

tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360

tactacgatg atggctgcga gccctgcggg aacgacacct tcaaccgaga gccagccatt 420

gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480

gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540

gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600

gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660

atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720

gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780

caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840

gaggtgatgc tgaaagatct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg 900

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 960

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 1020

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1080

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1140

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 1200

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1260

tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1320

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1380

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1440

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1500

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaatga 1560

taatctaga 1569

<210> 119

<211> 1569

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 119

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120

atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180

ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360
tactacgatg atggctgcga gccctgcggg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420
gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540
gagaaatggg gcttagagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600

gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720
gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840
gaggtgatgc tgaaagatct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg 900
tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 960
gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 1020

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1080
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1140
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 1200
ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1260
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1320
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1380
aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1440

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1500
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaatga 1560
taatctaga 1569

<210> 120

<211> 1641

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 120

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120

atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180

ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240

aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300

tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360

tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420

gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480

gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540

gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600

gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660

atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720

gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780

caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840

gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900

ggtgggagtg gtggaggtgg ttctaccggt ctcgagccca aatcttctga caaaactcac 960

acatgtccac cgtgcccagc acctgaactc ctgggggggac cgtcagtctt cctcttcccc 1020

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 1080

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1140

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1200

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1260

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1320

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1380

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1440

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1500

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1560

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctctctgtct 1620

ccgggtaaat gataatctag a 1641

<210> 121

<211> 1656

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 121

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120

atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180

ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240

aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300

tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360

tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420

gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480

gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540

gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600

gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660

atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720

gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780

caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840

gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900

ggtggctcag gtggtggagg atctggagga ggtgggagta ccggtctcga gcccaaatct 960

tctgacaaaa ctcacacatg tccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 1020

gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 1080

acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 1140

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 1200

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1260

aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1320

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc 1380

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1440

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1500

tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1560

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1620

agcctctctc tgtctccggg taaatgataa tctaga 1656

<210> 122

<211> 1650

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 122

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120

atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180

ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240

aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300

tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360

tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420

gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480

gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540

gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600

gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660

atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720

gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780

caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840

gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900

ggtggctcag gtggtggagg atctggagga ggtgggagtc tcgagcccaa atcttctgac 960

aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 1020

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 1080

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 1140

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 1200

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1260

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1320

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1380

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1440

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1500

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1560

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1620

tctctgtctc cgggtaaatg ataatctaga 1650

<210> 123

<211> 1569

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 123

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120

atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180

ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240

aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300

tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360

tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420

gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480

gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540

gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600

gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660

atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720

gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780

caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840

gaggtgatgc tgaaagatct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg 900

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 960

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 1020

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1080

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1140

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 1200

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1260

tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1320

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1380

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1440

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1500

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaatga 1560

taatctaga 1569

<210> 124

<211> 1173

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 124

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 120

gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaaa tgatgaggcg ccggaatatg 180

acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 240

aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 300

aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg actccaggta ccccaactgt 360

gcataccgga ccagcccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 420

gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctcgagcc caaatcttct 480

gacaaaactc acacatgtcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 540

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 600

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 660

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 720

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 780

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 840

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 900

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 960

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1020
gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1080
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1140
ctctctctgt ctccgggtaa atgataatct aga 1173

<210> 125
<211> 1245
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 125

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 120
gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaaa tgatgaggcg ccggaatatg 180
acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 240
aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 300
aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta ccccaactgt 360
gcataccgga ccagcccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 420
gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc 480

tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg agtggtggag gtggttctac cggtctcgag 540
cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 600
ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 660
cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 720
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 780
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 840
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 900

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggat 960
gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1020
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1080
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1140

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1200

acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aaatgataat ctaga 1245

<210> 126

<211> 1254

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 126

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 120

gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaaa tgatgaggcg ccggaatatg 180

acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 240

aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 300

aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta ccccaactgt 360

gcataccgga ccagcccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 420

gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc 480

tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggc tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg 540

agtctcgagc ccaaatcttc tgacaaaact cacacatgtc caccgtgccc agcacctgaa 600

ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 660

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 720

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 780

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 840

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 900

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 960

tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1020

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1080

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtggac 1140

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1200

aaccactaca cgcagaagag cctctctctg tctccgggta aatgataatc taga 1254

<210> 127

<211> 1173

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 127

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 120

gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaaa tgatgaggcg ccggaatatg 180

acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 240

aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 300

aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta ccccaactgt 360

gcataccgga ccagcccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 420

gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctcgagcc caaatcttct 480

gacaaaactc acacatgtcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 540

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 600

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 660

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 720

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 780

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 840

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 900

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 960

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1020

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1080

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1140

ctctctctgt ctccgggtaa atgataatct aga 1173

<210> 128

<211> 945

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 128

atgggctcac agaccctgcc ccatggtcac atgcagaccc tcatcttctt agacctggaa 60

gccactggcc tgccttcgtc tcggcccgaa gtcacagagc tgtgcctgct ggctgtccac 120

agacgtgctc tggagaacac ttccatttct cagggacatc cacctccagt gcccagaccg 180

ccccgtgtgg tggacaagct ctctctgtgc attgctccag ggaaagcctg tagccctggg 240

gccagtgaga tcacaggtct gagcaaagct gagctggaag tacaggggcg tcaacgcttc 300

gatgacaacc tggccatcct gctccgagcc ttcctgcagc gccagccaca gccttgctgc 360

cttgtggcac acaacggtga ccgctatgac tttcctctgc tccagacaga gcttgctagg 420

ctgagcactc ccagtcccct agatggtacc ttctgtgtgg acagcatcgc tgccctaaag 480

gccttggaac aagctagcag cccctcaggg aatggttcga ggaaaagcta cagcctgggc 540

agcatctaca cccgcctgta ctggcaagca ccgacagact cacatactgc tgaaggtgat 600

gttctaaccc tgctcagcat ctgtcagtgg aagccacagg ccctactgca gtgggtggac 660

gaacatgccc ggccctttag caccgtcaag cccatgtacg gcactccggc taccactgga 720

acaaccaacc taaggccaca tgctgccaca gctactacac ccctggccac agccaatgga 780

agtcccagca atggcaggag caggcgacct aagagtcctc ctccagagaa ggtcccagaa 840

gccccatcac aggaggggct gctggcccca ctgagcctgc tgaccctcct gaccttggca 900

atagccactc tgtatggact cttcctggcc tcacctgggc agtaa 945

<210> 129

<211> 735

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 129

atgggctcac agaccctgcc ccatggtcac atgcagaccc tcatcttctt agacctggaa 60

gccactggcc tgccttcgtc tcggcccgaa gtcacagagc tgtgcctgct ggctgtccac 120

agacgtgctc tggagaacac ttccatttct cagggacatc cacctccagt gcccagaccg 180

ccccgtgtgg tggacaagct ctctctgtgc attgctccag ggaaagcctg tagccctggg 240

gccagtgaga tcacaggtct gagcaaagct gagctggaag tacaggggcg tcaacgcttc 300

gatgacaacc tggccatcct gctccgagcc ttcctgcagc gccagccaca gccttgctgc 360

cttgtggcac acaacggtga ccgctatgac tttcctctgc tccagacaga gcttgctagg 420

ctgagcactc ccagtcccct agatggtacc ttctgtgtgg acagcatcgc tgccctaaag 480

gccttggaac aagctagcag cccctcaggg aatggttcga ggaaaagcta cagcctgggc 540

agcatctaca cccgcctgta ctggcaagca ccgacagact cacatactgc tgaaggtgat 600

gttctaaccc tgctcagcat ctgtcagtgg aagccacagg ccctactgca gtgggtggac 660

gaacatgccc ggccctttag caccgtcaag cccatgtacg gcactccggc taccactgga 720

acaacagatc tcgag 735

<210> 130

<211> 1593

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 130

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtatgggctc acagaccctg ccccatggtc acatgcagac cctcatcttc 120

ttagacctgg aagccactgg cctgccttcg tctcggcccg aagtcacaga gctgtgcctg 180

ctggctgtcc acagacgtgc tctggagaac acttccattt ctcagggaca tccacctcca 240

gtgcccagac cgccccgtgt ggtggacaag ctctctctgt gcattgctcc agggaaagcc 300

tgtagccctg gggccagtga gatcacaggt ctgagcaaag ctgagctgga agtacagggg 360

cgtcaacgct tcgatgacaa cctggccatc ctgctccgag ccttcctgca gcgccagcca 420

cagccttgct gccttgtggc acacaacggt gaccgctatg actttcctct gctccagaca 480

gagcttgcta ggctgagcac tcccagtccc ctagatggta ccttctgtgt ggacagcatc 540

gctgccctaa aggccttgga acaagctagc agcccctcag ggaatggttc gaggaaaagc 600

tacagcctgg gcagcatcta cacccgcctg tactggcaag caccgacaga ctcacatact 660

gctgaaggtg atgttctaac cctgctcagc atctgtcagt ggaagccaca ggccctactg 720

cagtgggtgg acgaacatgc ccggcccttt agcaccgtca agcccatgta cggcactccg 780

gctaccactg gaacaacaga tctctccgga ggaggtggct caggtggtgg aggatctgga 840

ggaggtggct cagggagtgg tggaggtggt tctaccggtc tcgagcccag aggtcccaca 900

atcaagccct ctcctccatg caaatgccca gcacctaacc tcttgggtgg atcatccgtc 960

ttcatcttcc ctccaaagat caaggatgta ctcatgatct ccctgagccc catggtcaca 1020

tgtgtggtgg tggatgtgag cgaggatgac ccagacgtcc agatcagctg gtttgtgaac 1080

aacgtggaag tacacacagc tcagacacaa acccatagag aggattacaa cagtactctc 1140

cgggtggtca gtgccctccc catccagcac caggactgga tgagtggcaa ggagttcaaa 1200

tgctcggtca acaacaaaga cctcccagcg tccatcgaga gaaccatctc aaaacccaga 1260

gggccagtaa gagctccaca ggtatatgtc ttgcctccac cagcagaaga gatgactaag 1320

aaagagttca gtctgacctg catgatcaca ggcttcttac ctgccgaaat tgctgtggac 1380

tggaccagca atgggcgtac agagcaaaac tacaagaaca ccgcaacagt cctggactct 1440

gatggttctt acttcatgta cagcaagctc agagtacaaa agagcacttg ggaaagagga 1500

agtcttttcg cctgctcagt ggtccacgag ggtctgcaca atcaccttac gactaagagc 1560

ttctctcgga ctccgggtaa atgataatct aga 1593

<210> 131

<211> 1596

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 131

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtatgggctc acagaccctg ccccatggtc acatgcagac cctcatcttc 120

ttagacctgg aagccactgg cctgccttcg tctcggcccg aagtcacaga gctgtgcctg 180

ctggctgtcc acagacgtgc tctggagaac acttccattt ctcagggaca tccacctcca 240

gtgcccagac cgccccgtgt ggtggacaag ctctctctgt gcattgctcc agggaaagcc 300

tgtagccctg gggccagtga gatcacaggt ctgagcaaag ctgagctgga agtacagggg 360

cgtcaacgct tcgatgacaa cctggccatc ctgctccgag ccttcctgca gcgccagcca 420

cagccttgct gccttgtggc acacaacggt gaccgctatg actttcctct gctccagaca 480

gagcttgcta ggctgagcac tcccagtccc ctagatggta ccttctgtgt ggacagcatc 540

gctgccctaa aggccttgga acaagctagc agcccctcag ggaatggttc gaggaaaagc 600

tacagcctgg gcagcatcta cacccgcctg tactggcaag caccgacaga ctcacatact 660

gctgaaggtg atgttctaac cctgctcagc atctgtcagt ggaagccaca ggccctactg 720

cagtgggtgg acgaacatgc ccggcccttt agcaccgtca agcccatgta cggcactccg 780

gctaccactg gaacaacaga tctctccgga ggaggtggct caggtggtgg aggatctgga 840

ggaggtggct caggtggtgg aggatctgga ggaggtggga gtctcgagcc cagaggtccc 900

acaatcaagc cctctcctcc atgcaaatgc ccagcaccta acctcttggg tggatcatcc 960

gtcttcatct tccctccaaa gatcaaggat gtactcatga tctccctgag ccccatggtc 1020

acatgtgtgg tggtggatgt gagcgaggat gacccagacg tccagatcag ctggtttgtg 1080

aacaacgtgg aagtacacac agctcagaca caaacccata gagaggatta caacagtact 1140

ctccgggtgg tcagtgccct ccccatccag caccaggact ggatgagtgg caaggagttc 1200

aaatgctcgg tcaacaacaa agacctccca gcgtccatcg agagaaccat ctcaaaaccc 1260

agagggccag taagagctcc acaggtatat gtcttgcctc caccagcaga agagatgact 1320

aagaaagagt tcagtctgac ctgcatgatc acaggcttct tacctgccga aattgctgtg 1380

gactggacca gcaatgggcg tacagagcaa aactacaaga acaccgcaac agtcctggac 1440

tctgatggtt cttacttcat gtacagcaag ctcagagtac aaaagagcac ttgggaaaga 1500

ggaagtcttt tcgcctgctc agtggtccac gagggtctgc acaatcacct tacgactaag 1560

agcttctctc ggactccggg taaatgataa tctaga 1596

<210> 132

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 132

gtcgacggcg cggccgccag ccccgtgaac gtgagcagcc ccagcgtgca ggatatc 57

<210> 133

<211> 2328

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 133

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtatgggctc acagaccctg ccccatggtc acatgcagac cctcatcttc 120

ttagacctgg aagccactgg cctgccttcg tctcggcccg aagtcacaga gctgtgcctg 180

ctggctgtcc acagacgtgc tctggagaac acttccattt ctcagggaca tccacctcca 240

gtgcccagac cgccccgtgt ggtggacaag ctctctctgt gcattgctcc agggaaagcc 300

tgtagccctg gggccagtga gatcacaggt ctgagcaaag ctgagctgga agtacagggg 360

cgtcaacgct tcgatgacaa cctggccatc ctgctccgag ccttcctgca gcgccagcca 420

cagccttgct gccttgtggc acacaacggt gaccgctatg actttcctct gctccagaca 480

gagcttgcta ggctgagcac tcccagtccc ctagatggta ccttctgtgt ggacagcatc 540

gctgccctaa aggccttgga acaagctagc agcccctcag ggaatggttc gaggaaaagc 600

tacagcctgg gcagcatcta cacccgcctg tactggcaag caccgacaga ctcacatact 660

gctgaaggtg atgttctaac cctgctcagc atctgtcagt ggaagccaca ggccctactg 720

cagtgggtgg acgaacatgc ccggcccttt agcaccgtca agcccatgta cggcactccg 780

gctaccactg gaacaacaga tctcatgggc tcacagaccc tgccccatgg tcacatgcag 840

accctcatct tcttagacct ggaagccact ggcctgcctt cgtctcggcc cgaagtcaca 900

gagctgtgcc tgctggctgt ccacagacgt gctctggaga acacttccat ttctcaggga 960

catccacctc cagtgcccag accgccccgt gtggtggaca agctctctct gtgcattgct 1020

ccagggaaag cctgtagccc tggggccagt gagatcacag gtctgagcaa agctgagctg 1080

gaagtacagg ggcgtcaacg cttcgatgac aacctggcca tcctgctccg agccttcctg 1140

cagcgccagc cacagccttg ctgccttgtg gcacacaacg gtgaccgcta tgactttcct 1200

ctgctccaga cagagcttgc taggctgagc actcccagtc ccctagatgg taccttctgt 1260

gtggacagca tcgctgccct aaaggccttg gaacaagcta gcagcccctc agggaatggt 1320

tcgaggaaaa gctacagcct gggcagcatc tacacccgcc tgtactggca agcaccgaca 1380

gactcacata ctgctgaagg tgatgttcta accctgctca gcatctgtca gtggaagcca 1440

caggccctac tgcagtgggt ggacgaacat gcccggccct ttagcaccgt caagcccatg 1500

tacggcactc cggctaccac tggaacaaca gatctctccg gaggaggtgg ctcaggtggt 1560

ggaggatctg gaggaggtgg ctcaggtggt ggaggatctg gaggaggtgg gagtctcgag 1620

cccagaggtc ccacaatcaa gccctctcct ccatgcaaat gcccagcacc taacctcttg 1680

ggtggatcat ccgtcttcat cttccctcca aagatcaagg atgtactcat gatctccctg 1740

agccccatgg tcacatgtgt ggtggtggat gtgagcgagg atgacccaga cgtccagatc 1800

agctggtttg tgaacaacgt ggaagtacac acagctcaga cacaaaccca tagagaggat 1860

tacaacagta ctctccgggt ggtcagtgcc ctccccatcc agcaccagga ctggatgagt 1920

ggcaaggagt tcaaatgctc ggtcaacaac aaagacctcc cagcgtccat cgagagaacc 1980

atctcaaaac ccagagggcc agtaagagct ccacaggtat atgtcttgcc tccaccagca 2040

gaagagatga ctaagaaaga gttcagtctg acctgcatga tcacaggctt cttacctgcc 2100

gaaattgctg tggactggac cagcaatggg cgtacagagc aaaactacaa gaacaccgca 2160
acagtcctgg actctgatgg ttcttacttc atgtacagca agctcagagt acaaaagagc 2220
acttgggaaa gaggaagtct tttcgcctgc tcagtggtcc acgagggtct gcacaatcac 2280
cttacgacta agagcttctc tcggactccg ggtaaatgat aatctaga 2328

<210> 134
<211> 1749
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 134

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtatgggccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca gggaaggcct 120
gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacactgggc 180
actcacacac ccaccccatg ctcctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaaccatg 240
ggctcgcagg ccctgccccc ggggcccatg cagaccctca tctttttcga catggaggcc 300
actggcttgc ccttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga 360
tgtgccctgg agagcccccc cacctctcag gggccacctc ccacagttcc tccaccaccg 420
cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc 480

agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat 540
gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcggcgcc agccacagcc ctggtgcctg 600
gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg 660
ggcctcacca gtgctctgga tggtgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc 720
ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc 780
atctacactc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga gggtgatgtc 840
ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct 900

cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc 960
aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tgggagtggt 1020
ggaggtggtt ctaccggtct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg 1080
tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 1140

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 1200

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1260

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1320

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 1380

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1440

tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1500

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1560

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1620

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1680

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaatga 1740

taatctaga 1749

<210> 135

<211> 1758

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 135

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtatgggccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca gggaaggcct 120

gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctcctcccc ttcggatctt aacactgggc 180

actcacacac ccaccccatg ctcctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaaccatg 240

ggctcgcagg ccctgccccc ggggcccatg cagaccctca tctttttcga catggaggcc 300

actggcttgc ccttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga 360

tgtgccctgg agagcccccc cacctctcag gggccacctc ccacagttcc tccaccaccg 420

cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc 480

agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat 540

gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcggcgcc agccacagcc ctggtgcctg 600

gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg 660

ggcctcacca gtgctctgga tggtgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc 720

ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc 780

atctacactc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga gggtgatgtc 840

ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct 900

cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc 960

aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tggctcaggt 1020

ggtggaggat ctggaggagg tgggagtctc gagcccaaat cttctgacaa aactcacaca 1080

tgtccaccgt gcccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttcct cttccccca 1140

aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac 1200

gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat 1260

aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 1320

ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 1380

aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa 1440

ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg 1500

acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1560

cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc 1620

ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1680

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc tctgtctccg 1740

ggtaaatgat aatctaga 1758

<210> 136

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 136

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 137

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 137

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 138

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 138

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 139

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 139

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys Met
1 5 10 15

Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg Tyr
20 25 30

Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala Val
35 40 45

Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr His

50 55 60

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

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

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

Val Met Leu Lys
260

<210> 140
<211> 260
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 140

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys Met
1 5 10 15

Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg Tyr
20 25 30

Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala Val
35 40 45

Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr His
50 55 60

Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg Tyr
65 70 75 80

Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr Tyr
85 90 95

Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu
100 105 110

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

Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile
130 135 140

Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu
145 150 155 160

Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val
165 170 175

Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe
180 185 190

Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His
195 200 205

Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala
210 215 220

Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
225 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu

245 250 255

Val Met Leu Lys

260

<210> 141

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 141

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

1 5 10 15

Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg Tyr

20 25 30

Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala Val

35 40 45

Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr His

50 55 60

Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg Tyr

65 70 75 80

Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr Tyr

85 90 95

Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile

130 135 140

Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu

145 150 155 160

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

Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
225 230 235 240
Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu
245 250 255
Val Met Leu Lys
260

<210> 142
<211> 260
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 142
Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys Met

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

65 70 75 80
Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr Tyr

85 90 95

Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile

130 135 140

Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe

180 185 190

Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His

195 200 205

Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala

210 215 220

Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly

225 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu

245 250 255

Val Met Leu Lys

260

<210> 143

<211> 260

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

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

1 5 10 15

Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg Tyr

20 25 30

Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala Val

35 40 45

Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr His

50 55 60

Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg Tyr

65 70 75 80

Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr Tyr

85 90 95

Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile

130 135 140

Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe

180 185 190

Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His

195 200 205

Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala

210 215 220

Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly

225 230 235 240

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu

245 250 255

Val Met Leu Lys

260

<210> 144

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 144

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys Met
1 5 10 15

Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg Tyr
20 25 30

Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala Val
35 40 45

Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr His
50 55 60

Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg Tyr
65 70 75 80

Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr Tyr
85 90 95

Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu
100 105 110

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

Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile
130 135 140

Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu
145 150 155 160

Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val
165 170 175

Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe
180 185 190

Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His
195 200 205

Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala
210 215 220

Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly
225 230 235 240
Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu
245 250 255
Val Met Leu Lys
260

<210> 145
<211> 233
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 145

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
20 25 30
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
35 40 45
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
50 55 60
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
65 70 75 80
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
85 90 95
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
100 105 110
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
115 120 125
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

195 200 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 146

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 146

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

1 5 10 15

Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg

20 25 30

Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His

35 40 45

Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr

50 55 60

Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His

65 70 75 80

Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Asp Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala

85 90 95

Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly
100 105 110
Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr
115 120 125

<210> 147
<211> 280
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 147

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala
145 150 155 160
Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu

165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly

180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr

195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala

210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His

260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys

275 280

<210> 148

<211> 305

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 148

Met Ser Arg Glu Leu Ala Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ser Ile His

1 5 10 15

Ser Ala Leu Ala Met Arg Ile Cys Ser Phe Asn Val Arg Ser Phe Gly

20 25 30

Glu Ser Lys Gln Glu Asp Lys Asn Ala Met Asp Val Ile Val Lys Val

35 40 45

Ile Lys Arg Cys Asp Ile Ile Leu Val Met Glu Ile Lys Asp Ser Asn

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg Leu Gly Arg Asn
85 90 95
Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Leu Tyr Lys Glu Lys Leu Val Ser

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

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

225 230 235 240
Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp
245 250 255
Phe Gln Lys Ala Tyr Lys Leu Thr Glu Glu Glu Ala Leu Asp Val Ser
260 265 270
Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr
275 280 285
Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg

290 295 300
Ser
305
<210> 149

<211> 156

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Met Gly Leu Glu Lys Ser Leu Val Arg Leu Leu Leu Leu Val Leu Ile
1 5 10 15

Leu Leu Val Leu Gly Trp Val Gln Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg
20 25 30

Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser
35 40 45

Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr
50 55 60

Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val
65 70 75 80

Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly
85 90 95

Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys
100 105 110

Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser
115 120 125

Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val
130 135 140

Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr
145 150 155

<210> 150

<211> 378

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400
> 150

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Arg Glu Ser Ala Ala Gln Lys Phe Gln Arg Gln His

20 25 30

Met Asp Pro Asp Gly Ser Ser Ile Asn Ser Pro Thr Tyr Cys Asn Gln

35 40 45

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

50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Ala Asp Val Gln Ala Val Cys Ser Gln

65 70 75 80

Glu Asn Val Thr Cys Lys Asn Arg Lys Ser Asn Cys Tyr Lys Ser Ser

85 90 95

Ser Ala Leu His Ile Thr Asp Cys His Leu Lys Gly Asn Ser Lys Tyr

100 105 110

Pro Asn Cys Asp Tyr Lys Thr Thr Gln Tyr Gln Lys His Ile Ile Val

115 120 125

Ala Cys Glu Gly Asn Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Thr Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

165 170 175

Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys

180 185 190

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp

195 200 205

Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg

210 215 220

Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln

225 230 235 240

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn

245 250 255

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

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

<210> 151

<211> 659

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 151

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

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
50 55 60
Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln

65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn

85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Glu Asp Ser Thr Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys

145 150 155 160

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

165 170 175

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

180 185 190

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

195 200 205

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

260 265 270

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

275 280 285

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

290 295 300

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

305 310 315 320

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
325 330 335
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
340 345 350
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His Asn
355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly
370 375 380
Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Leu
385 390 395 400
Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys Met Ser
405 410 415
Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg Tyr Asp
420 425 430

Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala Val Gly
435 440 445
Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr His Tyr
450 455 460
Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu
465 470 475 480
Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr
485 490 495

Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro
500 505 510
Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala
515 520 525
Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp
530 535 540
Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Ser Glu
545 550 555 560

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

565 570 575

Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln

580 585 590

Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys

595 600 605

Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val

610 615 620

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly Leu

625 630 635 640

Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu Val

645 650 655

Met Leu Lys

<210> 152

<211> 659

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 152

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His

20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln

35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn

50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln

65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn

85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
100 105 110
Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
115 120 125
Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val

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

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

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

325 330 335
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

340 345 350

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His Asn

355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala Val Gly

435 440 445

Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr His Tyr

450 455 460

Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu

465 470 475 480

Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp

530 535 540

Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu

545 550 555 560

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

565 570 575

Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln

580 585 590

Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys
595 600 605

Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
610 615 620

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly Leu
625 630 635 640

Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu Val
645 650 655

Met Leu Lys

<210> 153

<211> 659

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 153

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
100 105 110

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

```
        115                 120                 125
Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val
    130                 135                 140
Glu Asp Ser Thr Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
145                 150                 155                 160

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

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
225                 230                 235                 240
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
                245                 250                 255
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
            260                 265                 270
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
        275                 280                 285

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
    290                 295                 300
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
305                 310                 315                 320
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
                325                 330                 335
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
            340                 345                 350

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His Asn
        355                 360                 365
```

```
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly
    370                 375                 380
Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Leu
385                 390                 395                 400
Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys Met Ser
                405                 410                 415

Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg Tyr Asp
            420                 425                 430
Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala Val Gly
        435                 440                 445
Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr His Tyr
    450                 455                 460
Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu
465                 470                 475                 480

Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr
                485                 490                 495
Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro
            500                 505                 510
Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe Ala
        515                 520                 525
Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp
    530                 535                 540

Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu Glu
545                 550                 555                 560
Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg
                565                 570                 575
Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln
            580                 585                 590
Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys
        595                 600                 605

Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val
```

610 615 620

Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala Tyr Gly Leu
625 630 635 640

Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu Val
645 650 655

Met Leu Lys

<210> 154

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 154

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr
85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val
100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr
115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
130 135 140

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

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

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

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

420 425 430

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

485 490 495

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

500 505 510

Lys

<210> 155

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 155

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile

35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His

50 55 60

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

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

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

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

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

305 310 315 320

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

325 330 335

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

340 345 350

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

355 360 365

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

370 375 380

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

420 425 430

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

485 490 495

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

500 505 510

Lys

<210> 156

<211> 533

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 156

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr
85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val
100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr
115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala
145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu
165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly
180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr
195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala
210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His

260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

275 280 285

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Lys

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

325 330 335

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

340 345 350

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

355 360 365

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

370 375 380

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

385 390 395 400

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

405 410 415

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

420 425 430

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

435 440 445

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

450 455 460

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

465 470 475 480

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
485 490 495
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
500 505 510
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
515 520 525
Leu Ser Pro Gly Lys
530

<210> 157
<211> 538
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 157

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
20 25 30
Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
35 40 45
Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
50 55 60
Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
65 70 75 80
Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr
85 90 95
Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val
100 105 110
Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr
115 120 125
Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu

130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly

180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr

195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala

210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His

260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

275 280 285

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

290 295 300

Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

340 345 350

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

355 360 365

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

370 375 380

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
385 390 395 400
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
405 410 415
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
420 425 430
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

435 440 445
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
450 455 460
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
465 470 475 480
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
485 490 495
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

500 505 510
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
515 520 525
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
530 535

<210> 158
<211> 538
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 158
Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
20 25 30
Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile

35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His

50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro

65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr

85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val

100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr

115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu

130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly

180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr

195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala

210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His

260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

275 280 285

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
290 295 300
Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
325 330 335

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

530 535

<210> 159

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 159

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

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

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

165 170 175
Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly
180 185 190

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

225 230 235 240
Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln
245 250 255
Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His
260 265 270
Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
275 280 285
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

290 295 300
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
305 310 315 320
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
325 330 335
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
340 345 350
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

355 360 365
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
370 375 380
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
385 390 395 400
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
405 410 415
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

420 425 430
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

485 490 495

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

500 505 510

Lys

<210> 160

<211> 381

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 160

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His

20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln

35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn

50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln

65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn

85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Asp Ser Arg Tyr

100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
115 120 125
Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val
130 135 140
Glu Asp Ser Thr Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys

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

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

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

340 345 350
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

370 375 380

<210> 161

<211> 401

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 161

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His

20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln

35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn

50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln

65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn

85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Glu Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
180 185 190
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

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

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

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

385 390 395 400
Lys

<210> 162

<211> 406

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 162

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro
165 170 175

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
180 185 190

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
195 200 205

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
210 215 220
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

225 230 235 240
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
245 250 255
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
260 265 270
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
275 280 285
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

290 295 300
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
305 310 315 320
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
325 330 335
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
340 345 350
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

355 360 365
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
370 375 380
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
385 390 395 400
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
405

<210> 163
<211> 381
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 163

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

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

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

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

260 265 270

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

275 280 285

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

290 295 300

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

305 310 315 320

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

325 330 335

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

340 345 350

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

370 375 380

<210>

164

<211> 314

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 164

Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln Thr Leu Ile Phe

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

Thr Thr Asn Leu Arg Pro His Ala Ala Thr Ala Thr Thr Pro Leu Ala
245 250 255
Thr Ala Asn Gly Ser Pro Ser Asn Gly Arg Ser Arg Arg Pro Lys Ser
260 265 270
Pro Pro Pro Glu Lys Val Pro Glu Ala Pro Ser Gln Glu Gly Leu Leu
275 280 285

Ala Pro Leu Ser Leu Leu Thr Leu Leu Thr Leu Ala Ile Ala Thr Leu
290 295 300

Tyr Gly Leu Phe Leu Ala Ser Pro Gly Gln
305 310

<210> 165

<211> 245

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 165

Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln Thr Leu Ile Phe
1 5 10 15

Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu Pro Ser Ser Arg Pro Glu Val Thr
20 25 30

Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Arg Ala Leu Glu Asn Thr Ser
35 40 45

Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro Val Pro Arg Pro Pro Arg Val Val
50 55 60

Asp Lys Leu Ser Leu Cys Ile Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Gly
65 70 75 80

Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Lys Ala Glu Leu Glu Val Gln Gly
85 90 95

Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu Ala Ile Leu Leu Arg Ala Phe Leu
100 105 110

Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg
115 120 125

Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ala Arg Leu Ser Thr Pro
130 135 140

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

Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro Ser Gly Asn Gly Ser Arg Lys Ser
165 170 175

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

Thr Thr Asp Leu Glu
245

<210> 166
<211> 516
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 166
Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Asp Thr Thr Gly Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln
20 25 30
Thr Leu Ile Phe Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu Pro Ser Ser Arg

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

100 105 110
Glu Val Gln Gly Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu Ala Ile Leu Leu

115 120 125

Arg Ala Phe Leu Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His

130 135 140

Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ala Arg

145 150 155 160

Leu Ser Thr Pro Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys Val Asp Ser Ile

165 170 175

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

180 185 190

Ser Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Trp

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ser Ile Cys Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu Gln Trp Val Asp

225 230 235 240

Glu His Ala Arg Pro Phe Ser Thr Val Lys Pro Met Tyr Gly Thr Pro

245 250 255

Ala Thr Thr Gly Thr Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

260 265 270

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Arg Gly Pro

275 280 285

Thr Ile Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu

290 295 300

Gly Gly Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu

305 310 315 320

Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

325 330 335

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu

340 345 350

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr

355 360 365

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser
370 375 380
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser
385 390 395 400
Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln
405 410 415
Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe

420 425 430
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val
435 440 445
Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala
450 455 460
Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg
465 470 475 480
Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val

485 490 495
Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg
500 505 510
Thr Pro Gly Lys
515

<210> 167
<211> 521
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 167
Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln
20 25 30
Thr Leu Ile Phe Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu Pro Ser Ser Arg

```
        35                  40                  45
Pro Glu Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Arg Ala Leu
    50                  55                  60
Glu Asn Thr Ser Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro Val Pro Arg Pro
65                  70                  75                  80

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

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

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu
        275                 280                 285
```

Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro
290 295 300
Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
305 310 315 320
Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val
325 330 335

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

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

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

<210> 168

<211> 18

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 168

Val Asp Gly Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln

1 5 10 15

Asp Ile

<210> 169

<211> 763

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 169

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln

20 25 30

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

35 40 45

Pro Glu Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Arg Ala Leu

50 55 60

Glu Asn Thr Ser Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro Val Pro Arg Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

```
Arg Ala Phe Leu Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His
    130                 135                 140

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

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

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

Lys Ala Cys Ser Pro Gly Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Lys Ala
            340                 345                 350
Glu Leu Glu Val Gln Gly Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu Ala Ile
        355                 360                 365
Leu Leu Arg Ala Phe Leu Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val
```

370 375 380

Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr Glu Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Thr Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu Gln Trp

465 470 475 480

Val Asp Glu His Ala Arg Pro Phe Ser Thr Val Lys Pro Met Tyr Gly

485 490 495

Thr Pro Ala Thr Thr Gly Thr Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

500 505 510

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

515 520 525

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

530 535 540

Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro

545 550 555 560

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

565 570 575

Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser

580 585 590

Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His

595 600 605

Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile

610 615 620

Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn
625 630 635 640
Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Arg
645 650 655

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

Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly
725 730 735
Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu
740 745 750
Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
755 760

<210> 170
<211> 570
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 170

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

50 55 60

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

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

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

Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala
260 265 270
Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln
275 280 285
Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile
290 295 300

Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys Gly Gly Gly
305 310 315 320

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
325 330 335

Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
340 345 350

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
355 360 365

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
370 375 380

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
385 390 395 400

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
405 410 415

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
420 425 430

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
435 440 445

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
450 455 460

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
465 470 475 480

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
485 490 495

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
500 505 510

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
530 535 540

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

545 550 555 560

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

565 570

<210> 171

<211> 575

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 171

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro

35 40 45

Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser

50 55 60

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala

65 70 75 80

Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu

130 135 140

Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

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

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

Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys Gly Gly Gly
305 310 315 320
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
325 330 335
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
340 345 350
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
355 360 365

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
370 375 380
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
385 390 395 400
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
405 410 415

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
420 425 430

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
435 440 445

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
450 455 460

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
465 470 475 480

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
485 490 495

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
500 505 510

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
515 520 525

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
530 535 540

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
545 550 555 560

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570 575

<210> 172

<211> 2091

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 172

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120

atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180

ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240

aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300

tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360

tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420

gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480

gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540

gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600

gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660

atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720

gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780

caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840

gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900

ggtgggagtg gtggaggtgg ttctaccggt ctcgagccca aatcttctga caaaactcac 960

acatgtccac cgtgcccagc acctgaactc ctgggggggac cgtcagtctt cctcttcccc 1020

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 1080

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1140

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1200

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1260

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1320

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1380

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1440

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1500

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1560

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctctctgtct 1620

ccgggtaaag tcgacggagc tagcagcccc gtgaacgtga gcagccccag cgtgcaggat 1680

atcccttccc tgggcaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 1740

gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaaa tgatgaggcg ccggaatatg 1800

acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 1860

aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 1920

aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta ccccaactgt 1980

gcataccgga ccagcccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 2040

gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacct aataatctag a 2091

<210> 173

<211> 679

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 173

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile

35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His

50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro

65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr

85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val

100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr

115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu

130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly

180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr

195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala

210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His

260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

275 280 285

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Lys

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

325 330 335

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

340 345 350

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

355 360 365

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

370 375 380

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

385 390 395 400

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

405 410 415

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

420 425 430

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

435 440 445

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

450 455 460

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

465 470 475 480

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

485 490 495

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

500 505 510

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr

565 570 575

Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys

580 585 590

Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val

595 600 605

Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr

610 615 620

Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly

625 630 635 640

Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His

645 650 655

Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp

660 665 670

Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr

675

<210> 174

<211> 1185

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 174

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtccttc cctgggcaag gaatcccggg ccaagaaatt ccagcggcag 120

catatggact cagacagttc ccccagcagc agctccacct actgtaacca aatgatgagg 180

cgccggaata tgacacaggg gcggtgcaaa ccagtgaaca cctttgtgca cgagcccctg 240

gtagatgtcc agaatgtctg tttccaggaa aaggtcacct gcaagaacgg gcagggcaac 300

tgctacaaga gcaactccag catgcacatc acagactgcc gcctgacaaa cgactccagg 360

taccccaact gtgcataccg gaccagcccg aaggagagac acatcattgt ggcctgtgaa 420

gggagcccat atgtgccagt ccactttgat gcttctgtgg aggactctac agatctcgag 480

cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgtc cagcacctga actcctgggt 540

ggatcgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccggacc 600

cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac 660

tggtacgtgg acggcatgga ggtgcataat gccaagacaa agccacggga ggagcagttc 720

aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgtcgtgc accaggactg gctgaacggc 780

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cctccatcga gaaaacaatc 840

tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 900

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 960

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaacac cacgcctccc 1020

gtgctggact ccgacggctc cttctccctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1080

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1140

acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aaatgataat ctaga 1185

<210> 175

<211> 381

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 175

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His

20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln

35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn

50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln

65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn

85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Asp Ser Arg Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Glu Asp Ser Thr Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys

145 150 155 160

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu

165 170 175

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

180 185 190

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln

195 200 205

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Met Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

260 265 270

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

275 280 285

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

290 295 300

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Phe Ser Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

340 345 350

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

370 375 380

<210> 176

<211> 2106

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 176

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120

atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180

ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240

aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300

tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360

tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420
gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600
gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720
gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780

caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840
gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900
ggtggctcag gtggtggagg atctggagga ggtgggagta ccggtctcga gcccaaatct 960
tctgacaaaa ctcacacatg tccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 1020
gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 1080
acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 1140
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 1200

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1260
aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1320
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc 1380
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1440
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1500
tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1560
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1620

agcctctctc tgtctccggg taaagtcgac ggagctagca gccccgtgaa cgtgagcagc 1680
cccagcgtgc aggatatccc ttccctgggc aaggaatccc gggccaagaa attccagcgg 1740
cagcatatgg actcagacag ttcccccagc agcagctcca cctactgtaa ccaaatgatg 1800
aggcgccgga atatgacaca ggggcggtgc aaaccagtga acacctttgt gcacgagccc 1860
ctggtagatg tccagaatgt ctgtttccag gaaaaggtca cctgcaagaa cgggcagggc 1920
aactgctaca agagcaactc cagcatgcac atcacagact gccgcctgac aaacggctcc 1980
aggtacccca actgtgcata ccggaccagc ccgaaggaga gacacatcat tgtggcctgt 2040

gaagggagcc catatgtgcc agtccacttt gatgcttctg tggaggactc tacctaataa 2100

tctaga 2106

<210> 177

<211> 684

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 177

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr
85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val
100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr
115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala
145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu
165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly

180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr

195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala

210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His

260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

275 280 285

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

290 295 300

Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

340 345 350

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

355 360 365

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

370 375 380

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

385 390 395 400

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

405 410 415

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
450 455 460
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
465 470 475 480

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
485 490 495
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
500 505 510
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
515 520 525
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser
530 535 540

Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Lys Glu Ser Arg
545 550 555 560
Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser
565 570 575
Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr
580 585 590
Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val
595 600 605

Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly
610 615 620
Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys
625 630 635 640
Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser
645 650 655
Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val
660 665 670

Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr

675 680

<210> 178

<211> 2100

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 178

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120

atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180

ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240

aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300

tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360

tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420

gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480

gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540

gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600

gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660

atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720

gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780

caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840

gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900

ggtggctcag gtggtggagg atctggagga ggtgggagtc tcgagcccaa atcttctgac 960

aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 1020

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 1080

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 1140

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 1200

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1260

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1320

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 1380

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1440

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1500

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1560
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1620
tctctgtctc cgggtaaagt cgacggagct agcagccccg tgaacgtgag cagccccagc 1680
gtgcaggata tcccttccct gggcaaggaa tcccgggcca agaaattcca gcggcagcat 1740
atggactcag acagttcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaaat gatgaggcgc 1800
cggaatatga cacaggggcg gtgcaaacca gtgaacacct ttgtgcacga gcccctggta 1860
gatgtccaga atgtctgttt ccaggaaaag gtcacctgca agaacgggca gggcaactgc 1920

tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccgcc tgacaaacgg ctccaggtac 1980
cccaactgtg cataccggac cagcccgaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg 2040
agcccatatg tgccagtcca ctttgatgct tctgtggagg actctaccta ataatctaga 2100

<210> 179
<211> 684
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 179

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr
85 90 95
Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val

100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr

115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu

130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly

180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr

195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala

210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His

260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

275 280 285

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

290 295 300

Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

305 310 315 320

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

325 330 335

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

340 345 350

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

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

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

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

Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val

595 600 605

Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly

610 615 620

Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys

625 630 635 640

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

645 650 655

Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val

660 665 670

Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr

675 680

<210> 180

<211> 2019

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 180

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120

atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180

ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240

aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300

tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360

tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420

gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480

gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540

gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600

gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660

atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720

gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780

caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840

gaggtgatgc tgaaagatct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg 900

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 960

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 1020

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1080

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1140

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 1200

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1260

tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1320

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1380

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1440

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1500

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaagtc 1560

gacggagcta gcagccccgt gaacgtgagc agccccagcg tgcaggatat cccttccctg 1620

ggcaaggaat cccgggccaa gaaattccag cggcagcata tggactcaga cagttccccc 1680

agcagcagct ccacctactg taaccaaatg atgaggcgcc ggaatatgac acaggggcgg 1740

tgcaaaccag tgaacacctt tgtgcacgag cccctggtag atgtccagaa tgtctgtttc 1800

caggaaaagg tcacctgcaa gaacgggcag ggcaactgct acaagagcaa ctccagcatg 1860

cacatcacag actgccgcct gacaaacggc tccaggtacc ccaactgtgc ataccggacc 1920

agcccgaagg agagacacat cattgtggcc tgtgaaggga gcccatatgt gccagtccac 1980

tttgatgctt ctgtggagga ctctacctaa taatctaga 2019

<210> 181

<211> 659

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 181

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile

35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His

50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro

65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr

85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val

100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr

115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu

130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala

145 150 155 160

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

165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly

180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr

195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala

210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His

260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

325 330 335

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

340 345 350

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

355 360 365

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

370 375 380

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

420 425 430

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

485 490 495

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

500 505 510

Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val

515 520 525

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

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

645 650 655
Asp Ser Thr

<210> 182
<211> 1652
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 182
gaccaagctt gccaccatgg aaaccccagc gcagcttctc ttcctcctgc tactctggct 60
cccagatacc accggtctaa ggctctgctc cttcaatgtg aggtcctttg gagcgagcaa 120
gaaggaaaac catgaagcca tggatatcat tgtgaagatc atcaaacgct gtgaccttat 180
actgttgatg gaaatcaagg acagcagcaa caacatctgt cccatgctga tggagaagct 240

gaatggaaat tcacgaagaa gcacaacata caactatgtg attagttctc gacttggaag 300
aaacacgtac aaagagcagt atgccttcgt ctacaaggag aagctggtgt ctgtgaagac 360
aaaataccac taccatgact atcaggatgg agacacagac gtgttttcca gggagccctt 420

tgtggtttgg ttccattccc cctttactgc tgtcaaggac ttcgtgattg tcccccttgca 480

cacaactccc gagacctccg ttaaagagat agatgagctg gtcgatgtct acacggatgt 540

gagaagccag tggaagacag agaatttcat cttcatgggt gatttcaacg ccggctgtag 600

ctatgtcccc aagaaggcct ggcagaacat tcgtttgagg acggacccca agtttgtttg 660

gctgattggg gaccaagagg acactacggt caagaagagt accagctgtg cctatgacag 720

gattgtgctt tgtggacaag agatagtcaa ctccgtggtt ccccgttcca gtggcgtctt 780

tgactttcag aaagcttatg acttgtctga agaggaggcc ctggatgtca gtgatcactt 840

tccagttgag tttaagctac agtcttcaag ggccttcacc aacaacagaa aatctgtttc 900

tctcaaaaag agaaaaaaag gcaatcgctc ctcagatctc gagcccagag gtctcacaat 960

caagccctct cctccatgca aatgcccagc acctaacctc ttgggtggat catccgtctt 1020

catcttccct ccaaagatca aggatgtact catgatctcc ctgagcccca tggtcacatg 1080

tgtggtggtg gatgtgagcg aggatgaccc agacgtccag atcagctggt ttgtgaacaa 1140

cgtggaagta cacacagctc agacacaaac ccatagagag gattacaaca gtactctccg 1200

ggtggtcagt gccctcccca tccagcacca ggactggatg agtggcaagg agttcaaatg 1260

ctcggtcaac aacaaagacc tcccagcgtc catcgagaga accatctcaa aacccagagg 1320

gccagtaaga gctccacagg tatatgtctt gcctccacca gcagaagaga tgactaagaa 1380

agagttcagt ctgacctgca tgatcacagg cttcttacct gccgaaattg ctgtggactg 1440

gaccagcaat gggcgtacag agcaaaacta caagaacacc gcaacagtcc tggactctga 1500

tggttcttac ttcatgtaca gcaagctcag agtacaaaag agcacttggg aaagaggaag 1560

tcttttcgcc tgctcagtgg tccacgaggg tctgcacaat caccttacga ctaagagctt 1620

ctctcggact ccgggtaaat gataatctag aa 1652

<210> 183

<211> 541

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 183

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ser Lys Lys Glu Asn His Glu Ala Met Asp Ile Ile Val Lys Ile

35 40 45

Ile Lys Arg Cys Asp Leu Ile Leu Leu Met Glu Ile Lys Asp Ser Ser

50 55 60

Asn Asn Ile Cys Pro Met Leu Met Glu Lys Leu Asn Gly Asn Ser Arg

65 70 75 80

Arg Ser Thr Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg Leu Gly Arg Asn

85 90 95

Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Val Tyr Lys Glu Lys Leu Val Ser

100 105 110

Val Lys Thr Lys Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Thr Asp

115 120 125

Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe His Ser Pro Phe Thr

130 135 140

Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Val Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr

145 150 155 160

Ser Val Lys Glu Ile Asp Glu Leu Val Asp Val Tyr Thr Asp Val Arg

165 170 175

Ser Gln Trp Lys Thr Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly Asp Phe Asn Ala

180 185 190

Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Gln Asn Ile Arg Leu Arg

195 200 205

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

210 215 220

Val Lys Lys Ser Thr Ser Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Cys Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

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

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

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

515 520 525

His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
530 535 540

<210> 184

<211> 1667

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (826)..(826)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<220><221> modified_base

<222> (832)..(832)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 184

gagaccagct tgccccatgt ccctgcaccc agcttcccca cgcctggcct ccctgctgct 60

cttcatcctt gccctccatg acaccctggc cctaaggctc tgctccttca atgtgaggtc 120

ctttggagcg agcaagaagg aaaaccatga agccatggat atcattgtga agatcatcaa 180

acgctgtgac cttatactgt tgatggaaat caaggacagc agcaacaaca tctgtcccat 240

gctgatggag aagctgaatg gaaattcacg aagaagcaca acatacaact atgtgattag 300

ttctcgactt ggaagaaaca cgtacaaaga gcagtatgcc ttcgtctaca aggagaagct 360

ggtgtctgtg aagacaaaat accactacca tgactatcag gatggagaca cagacgtgtt 420

ttccagggag ccctttgtgg tttggttcca ttcccccttt actgctgtca aggacttcgt 480

gattgtcccc ttgcacacaa ctcccgagac ctccgttaaa gagatagatg agctggtcga 540

tgtctacacg gatgtgagaa gccagtggaa gacagagaat ttcatcttca tgggtgattt 600

caacgccggc tgtagctatg tccccaagaa ggcctggcag aacattcgtt tgaggacgga 660

ccccaagttt gtttggctga ttggggacca agaggacact acggtcaaga agagtaccag 720

ctgtgcctat gacaggattg tgctttgtgg acaagagata gtcaactccg tggttccccg 780

ttccagtggc gtctttgact ttcagaaagc ttatgacttg tctgangagg angccctgga 840

tgtcagtgat cactttccag ttgagtttaa gctacagtct tcaagggcct tcaccaacaa 900

cagaaaatct gtttctctca aaaagagaaa aaaaggcaat cgctcctcag atctcgagcc 960

cagaggtctc acaatcaagc cctctcctcc atgcaaatgc ccagcaccta acctcttggg 1020

tggatcatcc gtcttcatct tccctccaaa gatcaaggat gtactcatga tctccctgag 1080

ccccatggtc acatgtgtgg tggtggatgt gagcgaggat gacccagacg tccagatcag 1140

ctggtttgtg aacaacgtgg aagtacacac agctcagaca caaacccata gagaggatta 1200

caacagtact ctccgggtgg tcagtgccct ccccatccag caccaggact ggatgagtgg 1260

caaggagttc aaatgctcgg tcaacaacaa agacctccca gcgtccatcg agagaaccat 1320

ctcaaaaccc agagggccag taagagctcc acaggtatat gtcttgcctc caccagcaga 1380

agagatgact aagaaagagt tcagtctgac ctgcatgatc acaggcttct tacctgccga 1440

aattgctgtg gactggacca gcaatgggcg tacagagcaa aactacaaga acaccgcaac 1500

agtcctggac tctgatggtt cttacttcat gtacagcaag ctcagagtac aaaagagcac 1560

ttgggaaaga ggaagtcttt tcgcctgctc agtggtccac gagggtctgc acaatcacct 1620

tacgactaag agcttctctc ggactccggg taaatgataa tctagaa 1667

<210> 185

<211> 546

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (270)..(270)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (272)..(272)

<223> Any amino acid

<400> 185

Met Ser Leu His Pro Ala Ser Pro Arg Leu Ala Ser Leu Leu Leu Phe
1 5 10 15

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

Val Arg Ser Phe Gly Ala Ser Lys Lys Glu Asn His Glu Ala Met Asp
35 40 45

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

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

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

225 230 235 240
Ile Val Leu Cys Gly Gln Glu Ile Val Asn Ser Val Val Pro Arg Ser
245 250 255
Ser Gly Val Phe Asp Phe Gln Lys Ala Tyr Asp Leu Ser Xaa Glu Xaa
260 265 270
Ala Leu Asp Val Ser Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser
275 280 285
Ser Arg Ala Phe Thr Asn Asn Arg Lys Ser Val Ser Leu Lys Lys Arg

290 295 300

Lys Lys Gly Asn Arg Ser Ser Asp Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr Ile

305 310 315 320

Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly

325 330 335

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

340 345 350

Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp

355 360 365

Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His

370 375 380

Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg

385 390 395 400

Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys

405 410 415

Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu

420 425 430

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr

435 440 445

Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu

450 455 460

Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp

465 470 475 480

Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val

485 490 495

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln

500 505 510

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

515 520 525

Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro

530 535 540

Gly Lys

545

<210> 186

<211> 2094

<

212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 186

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtatgag gatctgctcc ttcaacgtca ggtcctttgg ggaaagcaag 120

caggaagaca agaatgccat ggatgtcatt gtgaaggtca tcaaacgctg tgacatcata 180

ctcgtgatgg aaatcaagga cagcaacaac aggatctgcc ccatactgat ggagaagctg 240

aacagaaatt caaggagagg cataacatac aactatgtga ttagctctcg gcttggaaga 300

aacacatata aagaacaata tgcctttctc tacaaggaaa agctggtgtc tgtgaagagg 360

agttatcact accatgacta tcaggatgga gacgcagatg tgttttccag ggagcccttt 420

gtggtctggt tccaatctcc ccacactgct gtcaaagact tcgtgattat ccccctgcac 480

accaccccag agacatccgt taaggagatc gatgagttgg ttgaggtcta cacggacgtg 540

aaacaccgct ggaaggcgga gaatttcatt ttcatgggtg acttcaatgc cggctgcagc 600

tacgtcccca agaaggcctg gaagaacatc cgcttgagga ctgaccccag gtttgtttgg 660

ctgatcgggg accaagagga caccacggtg aagaagagca ccaactgtgc atatgacagg 720

attgtgctta gaggacaaga aatcgtcagt tctgttgttc ccaagtcaaa cagtgttttt 780

gacttccaga aagcttacaa gctgactgaa gaggaggccc tggatgtcag cgaccacttt 840

ccagttgaat ttaaactaca gtcttcaagg gccttcacca acagcaaaaa atctgtcact 900

ctaaggaaga aaacaaagag caaacgctca gatctcgagc ccaaatcttc tgacaaaact 960

cacacatgtc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc 1020

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 1080

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1140

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1200

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1260

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1320

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1380

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1440

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1500

ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1560

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctctctg 1620

tctccgggta aagtcgacgg agctagcagc cccgtgaacg tgagcagccc cagcgtgcag 1680

gatatccctt ccctgggcaa ggaatcccgg gccaagaaat tccagcggca gcatatggac 1740

tcagacagtt cccccagcag cagctccacc tactgtaacc aaatgatgag gcgccggaat 1800

atgacacagg ggcggtgcaa accagtgaac acctttgtgc acgagcccct ggtagatgtc 1860

cagaatgtct gtttccagga aaaggtcacc tgcaagaacg ggcagggcaa ctgctacaag 1920

agcaactcca gcatgcacat cacagactgc cgcctgacaa acggctccag gtaccccaac 1980

tgtgcatacc ggaccagccc gaaggagaga cacatcattg tggcctgtga agggagccca 2040

tatgtgccag tccactttga tgcttctgtg gaggactcta cctaataatc taga 2094

<210> 187

<211> 684

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 187

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Arg Ile Cys Ser Phe Asn Val Arg Ser Phe Gly
20 25 30

Glu Ser Lys Gln Glu Asp Lys Asn Ala Met Asp Val Ile Val Lys Val
35 40 45

Ile Lys Arg Cys Asp Ile Ile Leu Val Met Glu Ile Lys Asp Ser Asn
50 55 60

Asn Arg Ile Cys Pro Ile Leu Met Glu Lys Leu Asn Arg Asn Ser Arg
65 70 75 80

Arg Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg Leu Gly Arg Asn
85 90 95

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

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

Val Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Arg Gly
225 230 235 240
Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp
245 250 255
Phe Gln Lys Ala Tyr Lys Leu Thr Glu Glu Glu Ala Leu Asp Val Ser
260 265 270
Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr
275 280 285

Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg
290 295 300
Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
305 310 315 320
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
325 330 335
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

340 345 350

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
355 360 365
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
370 375 380
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
385 390 395 400
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
405 410 415

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
420 425 430
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
435 440 445
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
450 455 460
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
465 470 475 480

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
485 490 495
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
500 505 510
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
515 520 525
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser
530 535 540

Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Lys Glu Ser Arg
545 550 555 560
Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser
565 570 575
Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr
580 585 590

Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val
595 600 605

Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly
610 615 620
Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys
625 630 635 640
Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser
645 650 655
Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val
660 665 670

Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr
675 680

<210> 188

<211> 1620

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 188

aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60
gataccaccg gtaaggaatc ccgggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120
agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaatga tgaggcgccg gaatatgaca 180
caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat 240

gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac 300
tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtaccc caactgtgca 360
taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaagggag cccatatgtg 420
ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac 480
aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 540
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 600
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 660

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 720

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 780

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 840

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 900

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 960

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1020

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1080

gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1140

tctctgtctc cgggtaaagt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc 1200

gtgcaggata tcccttccct gggcaaggaa tcccgggcca agaaattcca gcggcagcat 1260

atggactcag acagttcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaaat gatgaggcgc 1320

cggaatatga cacaggggcg gtgcaaacca gtgaacacct ttgtgcacga gcccctggta 1380

gatgtccaga atgtctgttt ccaggaaaag gtcacctgca agaacgggca gggcaactgc 1440

tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccgcc tgacaaacgg ctccaggtac 1500

cccaactgtg cataccggac cagcccgaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg 1560

agcccatatg tgccagtcca ctttgatgct tctgtggagg actctaccta ataatctaga 1620

<210> 189

<211> 527

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 189

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
85 90 95

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

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

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
225 230 235 240
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
245 250 255
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
260 265 270
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
275 280 285

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

325 330 335

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

340 345 350

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His Asn

355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly

370 375 380

Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Lys

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg

420 425 430

Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu

435 440 445

Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys

450 455 460

Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile

465 470 475 480

Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr

485 490 495

Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser

500 505 510

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

515 520 525

<210> 190

<211> 1692

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 190

aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtaaggaatc ccgggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120

agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaatga tgaggcgccg gaatatgaca 180

caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat 240

gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac 300

tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtaccc caactgtgca 360

taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaagggag cccatatgtg 420

ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tctccggagg aggtggctca 480

ggtggtggag gatctggagg aggtgggagt ggtggaggtg gttctaccgg tctcgagccc 540

aaatcttctg acaaaactca cacatgtcca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 600

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 660

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 720

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 780

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 840

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 900

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 960

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1020

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1080

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1140

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg gtctgcacaa ccactacacg 1200

cagaagagcc tctctctgtc tccgggtaaa gtcgacggtg ctagcagcca tgtgaatgtg 1260

agcagcccta gcgtgcagga tatcccttcc ctgggcaagg aatcccgggc caagaaattc 1320

cagcggcagc atatggactc agacagttcc cccagcagca gctccaccta ctgtaaccaa 1380

atgatgaggc gccggaatat gacacagggg cggtgcaaac cagtgaacac ctttgtgcac 1440

gagcccctgg tagatgtcca gaatgtctgt ttccaggaaa aggtcacctg caagaacggg 1500

cagggcaact gctacaagag caactccagc atgcacatca cagactgccg cctgacaaac 1560

ggctccaggt accccaactg tgcataccgg accagcccga aggagagaca catcattgtg 1620

gcctgtgaag ggagcccata tgtgccagtc cactttgatg cttctgtgga ggactctacc 1680

taataatcta ga 1692

<210> 191

<211> 547

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 191

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
165 170 175

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
180 185 190

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
195 200 205

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
210 215 220
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

225 230 235 240
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
245 250 255
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
260 265 270
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
275 280 285
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

290 295 300
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
305 310 315 320
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
325 330 335
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
340 345 350
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

355 360 365
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
370 375 380
Gly Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
385 390 395 400
Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val
405 410 415
Gln Asp Ile Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met

420 425 430
Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met
435 440 445
Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr

450 455 460

Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu

465 470 475 480

Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser

485 490 495

Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Asp Ser Thr

545

<210> 192

<211> 2199

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 192

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtatgggccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca gggaaggcct 120

gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacactgggc 180

actcacacac ccaccccatg ctcctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaaccatg 240

ggctcgcagg ccctgccccc ggggcccatg cagaccctca tctttttcga catggaggcc 300

actggcttgc ccttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga 360

tgtgccctgg agagcccccc cacctctcag gggccacctc ccacagttcc tccaccaccg 420

cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc 480

agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat 540

gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcggcgcc agccacagcc ctggtgcctg 600

gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg 660

ggcctcacca gtgctctgga tggtgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc 720

ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc 780

atctacactc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga gggtgatgtc 840

ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct 900

cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc 960

aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tgggagtggt 1020

ggaggtggtt ctaccggtct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg 1080

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 1140

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 1200

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1260

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1320

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 1380

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1440

tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1500

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1560

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1620

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1680

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaagtc 1740

gacggagcta gcagccccgt gaacgtgagc agccccagcg tgcaggatat cccttccctg 1800

ggcaaggaat cccgggccaa gaaattccag cggcagcata tggactcaga cagttccccc 1860

agcagcagct ccacctactg taaccaaatg atgaggcgcc ggaatatgac acaggggcgg 1920

tgcaaaccag tgaacacctt tgtgcacgag cccctggtag atgtccagaa tgtctgtttc 1980

caggaaaagg tcacctgcaa gaacgggcag ggcaactgct acaagagcaa ctccagcatg 2040

cacatcacag actgccgcct gacaaacggc tccaggtacc ccaactgtgc ataccggacc 2100

agcccgaagg agagacacat cattgtggcc tgtgaaggga gcccatatgt gccagtccac 2160

tttgatgctt ctgtggagga ctctacctaa taatctaga 2199

<210> 193

<211> 716

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 193

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro

35 40 45

Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser

50 55 60

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala

65 70 75 80

Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu

130 135 140

Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln

180 185 190

Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu

195 200 205

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

210 215 220

Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala

225 230 235 240

Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys Gly Gly Gly

305 310 315 320

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

325 330 335

Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

340 345 350

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

355 360 365

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

370 375 380

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

385 390 395 400

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

405 410 415

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

420 425 430

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

435 440 445

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

450 455 460

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

465 470 475 480

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
485 490 495
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
500 505 510
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

515 520 525
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
530 535 540
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
545 550 555 560
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser
565 570 575
Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Lys Glu Ser Arg

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

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

705 710 715
<210> 194

<211> 2115

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 194

aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtaaggaatc ccgggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120

agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaatga tgaggcgccg gaatatgaca 180

caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat 240

gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac 300

tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtaccc caactgtgca 360

taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaagggag cccatatgtg 420

ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac 480

aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 540

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 600

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 660

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 720

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 780

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 840

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggatgagct gaccaagaac 900

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 960

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1020

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1080

gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1140

tctctgtctc cgggtaaagt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc 1200

gtgcaggata tcatgggccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca gggaaggcct 1260

gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacactgggc 1320

actcacacac ccaccccatg ctcctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaaccatg 1380

ggctcgcagg ccctgccccc ggggcccatg cagaccctca tctttttcga catggaggcc 1440

actggcttgc ccttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga 1500

tgtgccctgg agagcccccc cacctctcag gggccacctc ccacagttcc tccaccaccg 1560

cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc 1620

agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat 1680

gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcggcgcc agccacagcc ctggtgcctg 1740

gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg 1800

ggcctcacca gtgctctgga tggtgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc 1860

ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc 1920

atctacactc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga gggtgatgtc 1980

ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct 2040

cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc 2100

aaatgataat ctaga 2115

<210> 195

<211> 696

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 195

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln

65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
115 120 125
Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val

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

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

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

325 330 335
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
340 345 350
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His Asn

355 360 365

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly

370 375 380

Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met

385 390 395 400

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

405 410 415

Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro Pro Leu Arg Ile Leu

420 425 430

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

435 440 445

Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala Leu Pro Pro Gly Pro

450 455 460

Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala Thr Gly Leu Pro Phe

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Val Ala Pro Gly

515 520 525

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

530 535 540

Val Leu Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp Asp Asn Leu Ala Asn

545 550 555 560

Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln Pro Trp Cys Leu Val

565 570 575

Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Ala Glu Leu

580 585 590

Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly Ala Phe Cys Val Asp

595 600 605

Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala Ser Ser Pro Ser Glu
610 615 620

His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu
625 630 635 640

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

645 650 655

Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln Ala Leu Leu Arg Trp
660 665 670

Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile Arg Pro Met Tyr Gly
675 680 685

Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys
690 695

<210> 196

<211> 2166

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 196

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtatgag gatctgctcc ttcaacgtca ggtcctttgg ggaaagcaag 120

caggaagaca agaatgccat ggatgtcatt gtgaaggtca tcaaacgctg tgacatcata 180

ctcgtgatgg aaatcaagga cagcaacaac aggatctgcc ccatactgat ggagaagctg 240

aacagaaatt caaggagagg cataacatac aactatgtga ttagctctcg gcttggaaga 300

aacacatata aagaacaata tgcctttctc tacaaggaaa agctggtgtc tgtgaagagg 360

agttatcact accatgacta tcaggatgga gacgcagatg tgttttccag ggagcccttt 420

gtggtctggt tccaatctcc ccacactgct gtcaaagact tcgtgattat ccccctgcac 480

accaccccag agacatccgt taaggagatc gatgagttgg ttgaggtcta cacggacgtg 540

aaacaccgct ggaaggcgga gaatttcatt ttcatgggtg acttcaatgc cggctgcagc 600

tacgtcccca agaaggcctg gaagaacatc cgcttgagga ctgaccccag gtttgtttgg 660

ctgatcgggg accaagagga caccacggtg aagaagagca ccaactgtgc atatgacagg 720

attgtgctta gaggacaaga aatcgtcagt tctgttgttc ccaagtcaaa cagtgttttt 780

gacttccaga aagcttacaa gctgactgaa gaggaggccc tggatgtcag cgaccacttt 840

ccagttgaat ttaaactaca gtcttcaagg gccttcacca acagcaaaaa atctgtcact 900

ctaaggaaga aaacaaagag caaacgctca gatctctccg gaggaggtgg ctcaggtggt 960

ggaggatctg gaggaggtgg gagtggtgga ggtggttcta ccggtctcga gcccaaatct 1020

tctgacaaaa ctcacacatg tccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 1080

gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 1140

acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 1200

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 1260

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1320

aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1380

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc 1440

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1500

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1560

tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1620

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gagggtctgc acaaccacta cacgcagaag 1680

agcctctctc tgtctccggg taaagtcgac ggtgctagca gccatgtgaa tgtgagcagc 1740

cctagcgtgc aggatatccc ttccctgggc aaggaatccc gggccaagaa attccagcgg 1800

cagcatatgg actcagacag ttcccccagc agcagctcca cctactgtaa ccaaatgatg 1860

aggcgccgga atatgacaca ggggcggtgc aaaccagtga acacctttgt gcacgagccc 1920

ctggtagatg tccagaatgt ctgtttccag gaaaaggtca cctgcaagaa cgggcagggc 1980

aactgctaca agagcaactc cagcatgcac atcacagact gccgcctgac aaacggctcc 2040

aggtacccca actgtgcata ccggaccagc ccgaaggaga gacacatcat tgtggcctgt 2100

gaagggagcc catatgtgcc agtccacttt gatgcttctg tggaggactc tacctaataa 2160

tctaga 2166

<210> 197

<211> 704

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 197

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

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

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

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

Val Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Arg Gly
225 230 235 240
Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp

245 250 255

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

260 265 270

Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr

275 280 285

Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg

290 295 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

325 330 335

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

340 345 350

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

355 360 365

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

370 375 380

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

385 390 395 400

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

405 410 415

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

420 425 430

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

435 440 445

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

450 455 460

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

465 470 475 480

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

485 490 495

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
500 505 510
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
515 520 525
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His
530 535 540

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp
545 550 555 560
Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile
565 570 575
Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp
580 585 590
Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg
595 600 605

Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His
610 615 620
Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr
625 630 635 640
Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His
645 650 655
Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala
660 665 670

Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly
675 680 685
Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr
690 695 700
<210> 198
<211> 2154
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 198

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 120

gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaaa tgatgaggcg ccggaatatg 180

acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 240

aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 300

aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta ccccaactgt 360

gcataccgga ccagcccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 420

gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc 480

tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg agtggtggag gtggttctac cggtctcgag 540

cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 600

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 660

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 720

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 780

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 840

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 900

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggat 960

gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1020

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1080

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1140

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1200

acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aaagtcgacg gtgctagcag ccatgtgaat 1260

gtgagcagcc ctagcgtgca ggatatcatg aggatctgct ccttcaacgt caggtccttt 1320

ggggaaagca agcaggaaga caagaatgcc atggatgtca ttgtgaaggt catcaaacgc 1380

tgtgacatca tactcgtgat ggaaatcaag gacagcaaca acaggatctg ccccatactg 1440

atggagaagc tgaacagaaa ttcaaggaga ggcataacat acaactatgt gattagctct 1500

cggcttggaa gaaacacata taaagaacaa tatgcctttc tctacaagga aaagctggtg 1560

tctgtgaaga ggagttatca ctaccatgac tatcaggatg gagacgcaga tgtgttttcc 1620

agggagccct ttgtggtctg gttccaatct ccccacactg ctgtcaaaga cttcgtgatt 1680

atccccctgc acaccacccc agagacatcc gttaaggaga tcgatgagtt ggttgaggtc 1740

tacacggacg tgaaacaccg ctggaaggcg gagaatttca ttttcatggg tgacttcaat 1800

gccggctgca gctacgtccc caagaaggcc tggaagaaca tccgcttgag gactgacccc 1860
aggtttgttt ggctgatcgg ggaccaagag gacaccacgg tgaagaagag caccaactgt 1920
gcatatgaca ggattgtgct tagaggacaa gaaatcgtca gttctgttgt tcccaagtca 1980
aacagtgttt ttgacttcca gaaagcttac aagctgactg aagaggaggc cctggatgtc 2040
agcgaccact ttccagttga atttaaacta cagtcttcaa gggccttcac caacagcaaa 2100
aaatctgtca ctctaaggaa gaaaacaaag agcaaacgct cctaatgatc taga 2154

<210> 199
<211> 704
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 199

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
20 25 30
Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
35 40 45
Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
50 55 60
Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
65 70 75 80
Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
85 90 95
Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr
100 105 110
Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val
115 120 125
Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val

130 135 140

Glu Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

210 215 220

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

260 265 270

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

275 280 285

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

290 295 300

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

305 310 315 320

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

370 375 380

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
385 390 395 400
Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val
405 410 415
Gln Asp Ile Met Arg Ile Cys Ser Phe Asn Val Arg Ser Phe Gly Glu
420 425 430
Ser Lys Gln Glu Asp Lys Asn Ala Met Asp Val Ile Val Lys Val Ile

435 440 445
Lys Arg Cys Asp Ile Ile Leu Val Met Glu Ile Lys Asp Ser Asn Asn
450 455 460
Arg Ile Cys Pro Ile Leu Met Glu Lys Leu Asn Arg Asn Ser Arg Arg
465 470 475 480
Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg Leu Gly Arg Asn Thr
485 490 495
Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Leu Tyr Lys Glu Lys Leu Val Ser Val

500 505 510
Lys Arg Ser Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Ala Asp Val
515 520 525
Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe Gln Ser Pro His Thr Ala
530 535 540
Val Lys Asp Phe Val Ile Ile Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr Ser
545 550 555 560
Val Lys Glu Ile Asp Glu Leu Val Glu Val Tyr Thr Asp Val Lys His

565 570 575
Arg Trp Lys Ala Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly
580 585 590
Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Lys Asn Ile Arg Leu Arg Thr
595 600 605
Asp Pro Arg Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp Gln Glu Asp Thr Thr Val
610 615 620
Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Arg Gly Gln

625 630 635 640

Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp Phe

645 650 655

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

660 665 670

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

675 680 685

Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg Ser

690 695 700

<210> 200

<211> 2586

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 200

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120

atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180

ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240

aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300

tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360

tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420

gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480

gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540

gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600

gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660

atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720

gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc 780

caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840

gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900

ggtgggagtg gtggaggtgg ttctaccggt ctcgagccca aatcttctga caaaactcac 960

acatgtccac cgtgcccagc acctgaactc ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc 1020

ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg 1080

gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 1140

cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc 1200

gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1260

aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga 1320

gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc 1380

ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1440

gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc 1500

ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1560

tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctctctgtct 1620

ccgggtaaag tcgacggtgc tagcagccat gtgaatgtga gcagccctag cgtgcaggat 1680

atcatgggcc ctggagctcg cagacagggc aggattgtgc agggaaggcc tgagatgtgc 1740

ttctgcccac cccctacccc actccctccc cttcggatct taacactggg cactcacaca 1800

cccaccccat gctcctctcc aggctcagca gcaggtacgt acccaaccat gggctcgcag 1860

gccctgcccc cggggcccat gcagaccctc atctttttcg acatggaggc cactggcttg 1920

cccttctccc agcccaaggt cacggagctg tgcctgctgg ctgtccacag atgtgccctg 1980

gagagccccc ccacctctca ggggccacct cccacagttc ctccaccacc gcgtgtggta 2040

gacaagctct ccctgtgtgt ggctccgggg aaggcctgca gccctgcagc cagcgagatc 2100

acaggtctga gcacagctgt gctggcagcg catgggcgtc aatgttttga tgacaacctg 2160

gccaacctgc tcctagcctt cctgcggcgc cagccacagc cctggtgcct ggtggcacac 2220

aatggtgacc gctacgactt ccccctgctc caagcagagc tggctatgct gggcctcacc 2280

agtgctctgg atggtgcctt ctgtgtggat agcatcactg cgctgaaggc cctggagcga 2340

gcaagcagcc cctcagaaca cggcccaagg aagagctaca gcctaggcag catctacact 2400

cgcctgtatg ggcagtcccc tccagactcg cacacggctg agggtgatgt cctggccctg 2460

ctcagcatct gtcagtggag accacaggcc ctgctgcggt gggtggatgc tcacgccagg 2520

cctttcggca ccatcaggcc catgtatggg gtcacagcct ctgctaggac caaatgataa 2580

tctaga 2586

<210> 201

<211> 848

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 201

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

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

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

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr
195 200 205
Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala

210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu
225 230 235 240
Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln
245 250 255

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
385 390 395 400
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
405 410 415
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
420 425 430
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
435 440 445

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
450 455 460

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

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
515 520 525
Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser
530 535 540
Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly
545 550 555 560
Arg Ile Val Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr
565 570 575

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

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

Cys Phe Asp Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg

705 710 715 720

Gln Pro Gln Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp

725 730 735

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

740 745 750

Leu Asp Gly Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu

755 760 765

Glu Arg Ala Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser

770 775 780

Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp Ser

785 790 795 800

His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp

805 810 815

Arg Pro Gln Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe

820 825 830

Gly Thr Ile Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys

835 840 845

<210> 202

<211> 2583

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> modified_base

<222> (2500)..(2500)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 202

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtatgggccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca gggaaggcct 120

gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacactgggc 180

actcacacac ccaccccatg ctcctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaaccatg 240

ggctcgcagg ccctgccccc ggggcccatg cagaccctca tctttttcga catggaggcc 300

actggcttgc ccttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga 360

tgtgccctgg agagcccccc cacctctcag gggccacctc ccacagttcc tccaccaccg 420

cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc 480

agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat 540

gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcggcgcc agccacagcc ctggtgcctg 600

gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg 660

ggcctcacca gtgctctgga tggtgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc 720

ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc 780

atctacactc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga gggtgatgtc 840

ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct 900

cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc 960

aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tgggagtggt 1020

ggaggtggtt ctaccggtct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg 1080

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 1140

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 1200

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1260

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1320

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 1380

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1440

tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1500

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1560

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1620

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1680

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaagtc 1740

gacggtgcta gcagccatgt gaatgtgagc agccctagcg tgcaggatat cctgaagatc 1800

gcagccttca acatccagac atttggggag accaagatgt ccaatgccac cctcgtcagc 1860

tacattgtgc agatcctgag ccgctatgac atcgccctgg tccaggaggt cagagacagc 1920

cacctgactg ccgtggggaa gctgctggac aacctcaatc aggatgcacc agacacctat 1980

cactacgtgg tcagtgagcc actgggacgg aacagctata aggagcgcta cctgttcgtg 2040

tacaggcctg accaggtgtc tgcggtggac agctactact acgatgatgg ctgcgagccc 2100

tgcgggaacg acaccttcaa ccgagagcca gccattgtca ggttcttctc ccggttcaca 2160

gaggtcaggg agtttgccat tgttcccctg catgcggccc cgggggacgc agtagccgag 2220

atcgacgctc tctatgacgt ctacctggat gtccaagaga aatggggctc ggaggacgtc 2280
atgttgatgg gcgacttcaa tgcgggctgc agctatgtga gaccctccca gtggtcatcc 2340
atccgcctgt ggacaagccc caccttccag tggctgatcc ccgacagcgc tgacaccaca 2400
gctacaccca cgcactgtgc ctatgacagg atcgtggttg cagggatgct gctccgaggc 2460
gccgttgttc ccgactcggc tcttcccttt aacttccagn ctgcctatgg cctgagtgac 2520
caactggccc aagccatcag tgaccactat ccagtggagg tgatgctgaa gtgataatct 2580
aga 2583

<210> 203
<211> 848
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (825)..(825)
<223> Any amino acid
<400> 203

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Asp Thr Thr Gly Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val
20 25 30
Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro
35 40 45
Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser
50 55 60
Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala
65 70 75 80
Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala
85 90 95
Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu

100 105 110

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

115 120 125

Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu

130 135 140

Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr

145 150 155 160

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

165 170 175

Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln

180 185 190

Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu

195 200 205

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

210 215 220

Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala

225 230 235 240

Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys Gly Gly Gly

305 310 315 320

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

325 330 335

Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

340 345 350

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

355 360 365

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

370 375 380

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

385 390 395 400

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

405 410 415

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

420 425 430

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

435 440 445

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

450 455 460

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

465 470 475 480

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

485 490 495

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

500 505 510

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

515 520 525

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

530 535 540

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

545 550 555 560

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

565 570 575

His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Leu Lys Ile Ala

580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu

625 630 635 640

Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser

645 650 655

Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr

660 665 670

Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly

675 680 685

Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val

690 695 700

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

705 710 715 720

Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr

725 730 735

Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Ser Glu Asp Val Met

740 745 750

Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln

755 760 765

Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile

770 775 780

Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp

785 790 795 800

Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp

805 810 815

Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Xaa Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln

820 825 830

Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys

835 840 845

<210> 204

<211> 2190

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 204

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 120

gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaaa tgatgaggcg ccggaatatg 180

acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag 240

aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 300

aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta ccccaactgt 360

gcataccgga ccagcccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 420

gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc 480

tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg agtggtggag gtggttctac cggtctcgag 540

cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 600

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 660

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 720

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 780

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 840

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 900

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggat 960

gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1020

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1080

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1140

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1200

acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aaagtcgacg gtgctagcag ccatgtgaat 1260

gtgagcagcc ctagcgtgca ggatatcatg ggccctggag ctcgcagaca gggcaggatt 1320

gtgcagggaa ggcctgagat gtgcttctgc ccacccccta ccccactccc tccccttcgg 1380

atcttaacac tgggcactca cacacccacc ccatgctcct ctccaggctc agcagcaggt 1440

acgtacccaa ccatgggctc gcaggccctg ccccc**gggg**c ccatgcagac cctcatcttt 1500

ttcgacatgg aggccactgg cttgcccttc tcccagccca aggtcacgga gctgtgcctg 1560

ctggctgtcc acagatgtgc cctggagagc ccccccacct ctcaggggcc acctcccaca 1620

gttcctccac caccgcgtgt ggtagacaag ctctccctgt gtgtggctcc ggggaaggcc 1680

tgcagccctg cagccagcga gatcacaggt ctgagcacag ctgtgctggc agcgcatggg 1740

cgtcaatgtt ttgatgacaa cctggccaac ctgctcctag ccttcctgcg gcgccagcca 1800

cagccctggt gcctggtggc acacaatggt gaccgctacg acttcccccc gctccaagca 1860

gagctggcta tgctgggcct caccagtgct ctggatggtg ccttctgtgt ggatagcatc 1920

actgcgctga aggccctgga gcgagcaagc agcccctcag aacacggccc aaggaagagc 1980

tacagcctag gcagcatcta cactcgcctg tatgggcagt cccctccaga ctcgcacacg 2040

gctgagggtg atgtcctggc cctgctcagc atctgtcagt ggagaccaca ggccctgctg 2100

cggtgggtgg atgctcacgc caggcctttc ggcaccatca ggcccatgta tggggtcaca 2160

gcctctgcta ggaccaaatg ataatctaga 2190

<210> 205

<211> 716

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 205

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Glu Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

210 215 220

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

260 265 270

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

275 280 285

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

290 295 300

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

305 310 315 320

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val

405 410 415

Gln Asp Ile Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val Gln

420 425 430

Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro Pro

435 440 445

Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser Ser

450 455 460

Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala Leu

465 470 475 480

Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala Thr

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys

530 535 540

Val Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr Gly

545 550 555 560

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

565 570 575

Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln Pro

580 585 590

Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu
595 600 605

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

610 615 620

Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala Ser
625 630 635 640

Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile
645 650 655

Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala Glu
660 665 670

Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln Ala

675 680 685

Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile Arg
690 695 700

Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys
705 710 715

<210> 206

<211> 2589

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 206

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtatgag gatctgctcc ttcaacgtca ggtcctttgg ggaaagcaag 120

caggaagaca agaatgccat ggatgtcatt gtgaaggtca tcaaacgctg tgacatcata 180

ctcgtgatgg aaatcaagga cagcaacaac aggatctgcc ccatactgat ggagaagctg 240

aacagaaatt caaggagagg cataacatac aactatgtga ttagctctcg gcttggaaga 300

aacacatata aagaacaata tgcctttctc tacaaggaaa agctggtgtc tgtgaagagg 360

agttatcact accatgacta tcaggatgga gacgcagatg tgttttccag ggagcccttt 420

gtggtctggt tccaatctcc ccacactgct gtcaaagact tcgtgattat ccccctgcac 480

accaccccag agacatccgt taaggagatc gatgagttgg ttgaggtcta cacggacgtg 540

aaacaccgct ggaaggcgga gaatttcatt ttcatgggtg acttcaatgc cggctgcagc 600

tacgtcccca agaaggcctg gaagaacatc cgcttgagga ctgaccccag gtttgtttgg 660

ctgatcgggg accaagagga caccacggtg aagaagagca ccaactgtgc atatgacagg 720

attgtgctta gaggacaaga aatcgtcagt tctgttgttc ccaagtcaaa cagtgttttt 780

gacttccaga aagcttacaa gctgactgaa gaggaggccc tggatgtcag cgaccacttt 840

ccagttgaat ttaaactaca gtcttcaagg gccttcacca acagcaaaaa atctgtcact 900

ctaaggaaga aaacaaagag caaacgctca gatctcgagc ccaaatcttc tgacaaaact 960

cacacatgtc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc 1020

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 1080

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1140

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1200

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1260

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1320

cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1380

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1440

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1500

ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1560

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctctctg 1620

tctccgggta aagtcgacgg agctagcagc cccgtgaacg tgagcagccc cagcgtgcag 1680

gatatcatgg gccctggagc tcgcagacag ggcaggattg tgcagggaag gcctgagatg 1740

tgcttctgcc caccccctac cccactccct ccccttcgga tcttaacact gggcactcac 1800

acacccaccc catgctcctc tccaggctca gcagcaggta cgtacccaac catgggctcg 1860

caggccctgc ccccggggcc catgcagacc ctcatctttt tcgacatgga ggccactggc 1920

ttgcccttct cccagcccaa ggtcacggag ctgtgcctgc tggctgtcca cagatgtgcc 1980

ctggagagcc cccccacctc tcaggggcca cctcccacag ttcctccacc accgcgtgtg 2040

gtagacaagc tctccctgtg tgtggctccg gggaaggcct gcagccctgc agccagcgag 2100

atcacaggtc tgagcacagc tgtgctggca gcgcatgggc gtcaatgttt tgatgacaac 2160

ctggccaacc tgctcctagc cttcctgcgg cgccagccac agccctggtg cctggtggca 2220

cacaatggtg accgctacga cttccccctg ctccaagcag agctggctat gctgggcctc 2280

accagtgctc tggatggtgc cttctgtgtg gatagcatca ctgcgctgaa ggccctggag 2340

cgagcaagca gcccctcaga acacggccca aggaagagct acagcctagg cagcatctac 2400

actcgcctgt atgggcagtc ccctccagac tcgcacacgg ctgagggtga tgtcctggcc 2460

ctgctcagca tctgtcagtg gagaccacag gccctgctgc ggtgggtgga tgctcacgcc 2520

aggcctttcg gcaccatcag gcccatgtat ggggtcacag cctctgctag gaccaaatga 2580

taatctaga 2589

<210> 207

<211> 854

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 207

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Arg Ile Cys Ser Phe Asn Val Arg Ser Phe Gly
20 25 30

Glu Ser Lys Gln Glu Asp Lys Asn Ala Met Asp Val Ile Val Lys Val
35 40 45

Ile Lys Arg Cys Asp Ile Ile Leu Val Met Glu Ile Lys Asp Ser Asn
50 55 60

Asn Arg Ile Cys Pro Ile Leu Met Glu Lys Leu Asn Arg Asn Ser Arg
65 70 75 80

Arg Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg Leu Gly Arg Asn
85 90 95

Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Leu Tyr Lys Glu Lys Leu Val Ser
100 105 110

Val Lys Arg Ser Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Ala Asp
115 120 125

Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe Gln Ser Pro His Thr
130 135 140

Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Ile Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr
145 150 155 160

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

165 170 175

His Arg Trp Lys Ala Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly Asp Phe Asn Ala

180 185 190

Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Lys Asn Ile Arg Leu Arg

195 200 205

Thr Asp Pro Arg Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp Gln Glu Asp Thr Thr

210 215 220

Val Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Arg Gly

225 230 235 240

Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp

245 250 255

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

260 265 270

Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr

275 280 285

Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg

290 295 300

Ser Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

305 310 315 320

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

325 330 335

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

340 345 350

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

355 360 365

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

370 375 380

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

385 390 395 400

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

405 410 415

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

420 425 430

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

435 440 445

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

450 455 460

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

515 520 525

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser

530 535 540

Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met Gly Pro

545 550 555 560

Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys

565 570 575

Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu

580 585 590

Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly

595 600 605

Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln

610 615 620

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

625 630 635 640

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

645 650 655

Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro
660 665 670

Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala
675 680 685

Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu
690 695 700

Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu
705 710 715 720

Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln Pro Trp Cys Leu Val Ala His
725 730 735

Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met
740 745 750

Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile
755 760 765

Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala Ser Ser Pro Ser Glu His Gly
770 775 780

Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly
785 790 795 800

Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu
805 810 815

Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp
820 825 830

Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr
835 840 845

Ala Ser Ala Arg Thr Lys
850

<210> 208

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(25)

<223> This sequence may encompass 0 to 5 "GGGGS" repeating units

<400> 208

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 209

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 209

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 210

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(50)

<223> This sequence may encompass 1 to 10 "GGGGS" repeating units

<400> 210

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser

50

<210> 211

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 211

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 212

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 212

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 213

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 213

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 214

<211> 51

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(51)

<223> This region may encompass 1 to 10 "GGGGS" repeating units

<400> 214

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45

Gly Gly Ser
50

<210> 215

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 215

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 216

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 216

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser
20

<210> 217

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(31)

<223> This region may encompass 1 to 6 "GGGGS" repeating units

<400
> 217

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 218

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(25)

<223> This sequence may encompass 3 to 5 "GGGGS" repeating units

<400> 218

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 219

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(25)

<223> This sequence may encompass 1 to 5 "GGGGS" repeating units

<400> 219

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 220

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(18)

<223> This sequence may encompass 1 to 12 repeating "t" nucleotides

<400> 220

ttttttttt tttttttt 18

<210> 221

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 221

Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 222

<211> 1177

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<220><221> CDS

<222> (16)..(1164)

<400> 222

gttaagcttg ccacc atg ggt ctg gag aag tcc ctc att ctg ttt cca ttg 51
Met Gly Leu Glu Lys Ser Leu Ile Leu Phe Pro Leu

1 5 10

ttt ttc ctg ctg ctt gga tgg gtc cag cct tcc ccg ggc agg gaa tct 99
Phe Phe Leu Leu Leu Gly Trp Val Gln Pro Ser Pro Gly Arg Glu Ser

15 20 25

gca gca cag aag ttt cag cgg cag cac atg gat cca gat ggt tcc tcc 147
Ala Ala Gln Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Pro Asp Gly Ser Ser

30 35 40

atc aac agc ccc acc tac tgc aac caa atg atg aaa cgc cgg gat atg 195
Ile Asn Ser Pro Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Lys Arg Arg Asp Met

45 50 55 60

aca aat ggg tca tgc aag ccc gtg aac acc ttc gtg cat gag ccc ttg 243
Thr Asn Gly Ser Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu

65 70 75

gca gat gtc cag gcc gtc tgc tcc cag gaa aat gtc acc tgc aag aac 291

Ala Asp Val Gln Ala Val Cys Ser Gln Glu Asn Val Thr Cys Lys Asn

80 85 90

agg aag agc aac tgc tac aag agc agc tct gcc ctg cac atc act gac 339
Arg Lys Ser Asn Cys Tyr Lys Ser Ser Ser Ala Leu His Ile Thr Asp

```
        95                  100                 105
tgc cac ctg aag ggc aac tcc aag tat ccc aac tgt gac tac aag acc        387
Cys His Leu Lys Gly Asn Ser Lys Tyr Pro Asn Cys Asp Tyr Lys Thr

    110                 115                 120
act caa tac cag aag cac atc att gtg gcc tgt gaa ggg aac ccc tac        435
Thr Gln Tyr Gln Lys His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Asn Pro Tyr
125                 130                 135                 140
gta cca gtc cac ttt gat gct act gtg ctc gag ccc aga ggt ctc aca        483
Val Pro Val His Phe Asp Ala Thr Val Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr
                145                 150                 155

atc aag ccc tct cct cca tgc aaa tgc cca gca cct aac ctc ttg ggt        531
Ile Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly
            160                 165                 170
gga tca tcc gtc ttc atc ttc cct cca aag atc aag gat gta ctc atg        579
Gly Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met
        175                 180                 185
atc tcc ctg agc ccc atg gtc aca tgt gtg gtg gtg gat gtg agc gag        627

Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu
    190                 195                 200
gat gac cca gac gtc cag atc agc tgg ttt gtg aac aac gtg gaa gta        675
Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val
205                 210                 215                 220
cac aca gct cag aca caa acc cat aga gag gat tac aac agt act ctc        723
His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu

                225                 230                 235
cgg gtg gtc agt gcc ctc ccc atc cag cac cag gac tgg atg agt ggc        771
Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly
            240                 245                 250
aag gag ttc aaa tgc tcg gtc aac aac aaa gac ctc cca gcg tcc atc        819
Lys Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile
```

255 260 265

gag aga acc atc tca aaa ccc aga ggg cca gta aga gct cca cag gta 867
Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val
270 275 280
tat gtc ttg cct cca cca gca gaa gag atg act aag aaa gag ttc agt 915
Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser
285 290 295 300
ctg acc tgc atg atc aca ggc ttc tta cct gcc gaa att gct gtg gac 963

Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp
305 310 315
tgg acc agc aat ggg cgt aca gag caa aac tac aag aac acc gca aca 1011
Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr
320 325 330
gtc ctg gac tct gat ggt tct tac ttc atg tac agc aag ctc aga gta 1059
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val

335 340 345
caa aag agc act tgg gaa aga gga agt ctt ttc gcc tgc tca gtg gtc 1107
Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val
350 355 360
cac gag ggt ctg cac aat cac ctt acg act aag agc ttc tct cgg act 1155
His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr
365 370 375 380

ccg ggt aaa tgataatcta gaa 1177
Pro Gly Lys

<210> 223
<211> 383
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 223

Met Gly Leu Glu Lys Ser Leu Ile Leu Phe Pro Leu Phe Phe Leu Leu
1 5 10 15

Leu Gly Trp Val Gln Pro Ser Pro Gly Arg Glu Ser Ala Ala Gln Lys
20 25 30

Phe Gln Arg Gln His Met Asp Pro Asp Gly Ser Ser Ile Asn Ser Pro
35 40 45

Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Lys Arg Arg Asp Met Thr Asn Gly Ser
50 55 60

Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Ala Asp Val Gln
65 70 75 80

Ala Val Cys Ser Gln Glu Asn Val Thr Cys Lys Asn Arg Lys Ser Asn
85 90 95

Cys Tyr Lys Ser Ser Ser Ala Leu His Ile Thr Asp Cys His Leu Lys
100 105 110

Gly Asn Ser Lys Tyr Pro Asn Cys Asp Tyr Lys Thr Thr Gln Tyr Gln
115 120 125

Lys His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Asn Pro Tyr Val Pro Val His
130 135 140

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

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val
165 170 175

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
180 185 190

Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
195 200 205

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
210 215 220

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
225 230 235 240

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
245 250 255
Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu Arg Thr Ile
260 265 270

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

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr
340 345 350
Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
355 360 365
His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
370 375 380
<210> 224
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide
<400> 224
Met Gly Leu Glu Lys Ser Leu Val Arg Leu Leu Leu Leu Val Leu Ile
1 5 10 15
Leu Leu Val Leu Gly Trp Val Gln Pro Ser Leu Gly
20 25
<210> 225
<211> 20
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 225

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly

20

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 35, 36

【변경전】

변형된

【변경후】

돌연변이

【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 3, 97

【변경전】

cellular

【변경후】

'cellular'삭제