(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0007058
(43) 공개일자 2022년01월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/532 (2006.01) *G01N 33/542* (2006.01)
G01N 33/543 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/532 (2013.01)
G01N 33/542 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7036614
(22) 출원일자(국제) 2020년04월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년11월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/027711
(87) 국제공개번호 WO 2020/210658
국제공개일자 2020년10월15일
(30) 우선권주장
62/832,052 2019년04월10일 미국(US)

(71) 출원인
프로메가 코포레이션
미국 53711-5399 위스콘신주 매디슨 우즈 할로우 로드 2800
(72) 발명자
커크랜드 토마스
미국 위스콘신주 53711 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션
다트 멜라니
미국 위스콘신주 53711 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 177 항

(54) 발명의 명칭 **생물발광을 이용하는 분석물 검출을 위한 조성물 및 방법**

(57) 요 약

샘플 내 분석물 또는 분석물들의 검출을 위한 시스템 및 방법이 본 명세서에 제공된다. 특히, 본 개시내용은 표적 분석물의 존재, 부재 또는 양과 상관관계가 있는 생물발광 신호를 생성할 수 있는 기질, 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드를 포함하는 생물발광 복합체를 이용하여 표적 분석물을 검출 및/또는 정량화하기 위한 조성물, 분석 및 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
G01N 33/54306 (2013.01)
(72) 발명자
쩡 즈양
미국 위스콘신주 53711 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션
스미스 토마스
미국 위스콘신주 53711 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션
우드 키쓰
미국 위스콘신주 53711 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션
매클레트 토마스
미국 위스콘신주 53711 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션
죠스트 에밀리
미국 위스콘신주 53711 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션
킨케이드 버지니아
미국 위스콘신주 53711 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션
왕 후이
미국 위스콘신주 53711 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션
저우 원후이
미국 위스콘신주 53711 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션
엔셀 랜스
미국 위스콘신주 53711 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션
홀 메리
미국 위스콘신주 53711 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션
허스트 로빈
미국 위스콘신주 53711 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션

명 세 서

청구범위

청구항 1

조성물로서,

발광성 기질(luminogenic substrate); 및

표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분 또는 생물발광 복합체의 펩타이드 성분 중 하나를 포함하는 표적 분석물 결합제

를 포함하는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합제의 상기 폴리펩타이드 성분은,

서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성;

서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 또는

서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성

을 포함하는, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합제의 상기 펩타이드 성분은:

서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성;

서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성;

서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 또는

서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성

을 포함하는, 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분을 더 포함하되,

상기 표적 분석물 결합제와 상기 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는, 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 발광성 기질 및 상기 표적 분석물 결합제를 포함하는 상기 조성물은 건조 제형으로 조합될 수 있고, 상기 생물발광 복합체의 상기 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 액체 제형을 포함하되,

상기 액체 제형은 상기 건조 제형에 첨가되고, 재수화 시 상기 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는, 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 발광성 기질, 상기 표적 분석물 결합제, 및 상기 생물발광 복합체의 상기 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분을 포함하는 조성물은 건조 제형으로 조합되되,

상기 건조 제형은 재수화 시 상기 표적 분석물의 존재 하에 상기 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는, 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 상기 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는 제2 표적 분석물 결합 요소를 포함하는, 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합제의 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하고, 상기 생물발광 복합체의 상기 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는, 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합제의 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하고, 상기 생물발광 복합체의 상기 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는, 조성물.

청구항 10

건조 제형을 포함하는 조성물로서,

(a) 제1 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제; 및

(b) 제2 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제

를 포함하는, 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 건조 제형은 발광성 기질을 더 포함하는, 조성물.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 표적 분석물을 포함하는 액체 제형을 더 포함하는, 조성물.

청구항 13

건조 제형을 포함하는 조성물로서,

(a) 제1 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제; 및

(b) 제2 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제

를 포함하는, 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 건조 제형은 발광성 기질을 더 포함하는, 조성물.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 표적 분석물을 포함하는 액체 제형을 더 포함하는, 조성물.

청구항 16

건조 제형을 포함하는 조성물로서,

(a) 제1 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제;

(b) 제2 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제; 및

(c) 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분

을 포함하는, 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 건조 제형은 발광성 기질을 더 포함하는, 조성물.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 표적 분석물을 포함하는 액체 제형을 더 포함하는, 조성물.

청구항 19

조성물로서,

(a) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형; 및

(b) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 10 또는 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형

을 포함하는 조성물.

청구항 20

조성물로서,

(a) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 10 또는 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형; 및

(b) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형

을 포함하는 조성물.

청구항 21

조성물로서,

(a) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형; 및

(b) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형

을 포함하는 조성물.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 제형은 발광성 기질을 더 포함하는, 조성물.

청구항 23

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형은 발광성 기질을 더 포함하는, 조성물.

청구항 24

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형은 표적 분석물을 포함하는 더 샘플을 포함하되, 생물발광 분석물 검출 복합체는 상기 표적 분석물의 존재 하에 상기 건조 제형과 상기 액체 제형을 조합할 때에 형성되는, 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물발광 복합체의 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분을 더 포함하되,

상기 표적 분석물 결합제, 상기 생물발광 복합체의 상기 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 및 상기 생물발광 복합체의 상기 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는, 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합제를 포함하는 상기 조성물은 건조 제형을 포함하되, 상기 생물발광 복합체의 상기 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 및 상기 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 액체 제형을 포함하되,

상기 액체 제형은 상기 건조 제형에 첨가되고, 재수화 시 상기 표적 분석물의 존재 하에 상기 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는, 조성물.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합제, 및 상기 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 또는 상기 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 중 하나를 포함하는 조성물은 건조 제형으로 조합되고, 상기 건조 제형에 존재하지 않는 상기 제1 상보성 펩타이드 또는 상기 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 액체 제형을 포함하되,

상기 액체 제형은 상기 건조 제형에 첨가되고, 재수화 시 상기 표적 분석물의 존재 하에 상기 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는, 조성물.

청구항 28

제25항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합제, 상기 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 및 상기 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 재수화 시 상기 표적 분석물의 존재 하에 상기 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는 건조 제형으로 조합되는, 조성물.

청구항 29

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 제형은 발광성 기질을 더 포함하는, 조성물.

청구항 30

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형은 발광성 기질을 더 포함하는, 조성물.

청구항 31

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형은 표적 분석물을 포함하는 더 샘플을 포함하되, 생물발광 분석물 검출 복합체는 상기 표적 분석물의 존재 하에 상기 건조 제형과 상기 액체 제형을 조합할 때에 형성되는, 조성물.

청구항 32

제25항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 또는 상기 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 재수화 시 상기 표적 분석물의 존재 하에 상기 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는 제2 표적 분석물 결합 요소를 포함하는, 조성물.

청구항 33

제25항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합제의 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하되, 상기 생물발광 복합체의 상기 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 또는 상기 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 중 하나는 서열번호 13 또는 서열번호

15 중 하나에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는, 조성물.

청구항 34

조성물로서,

(a) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형; 및

(b) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형; 및

서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 제2 상보성 펩타이드 성분

을 포함하는 조성물.

청구항 35

조성물로서,

(a) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제; 및

(b) 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 제2 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 액체 제형

을 포함하는 조성물.

청구항 36

조성물로서,

(a) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제, 및 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 건조 제형; 및

(b) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형

을 포함하는 조성물.

청구항 37

조성물로서,

(a) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형; 및

(b) 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는 액체 제형

을 포함하는 조성물.

청구항 38

조성물로서,

(a) 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는 건조 제형; 및

(b) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형

을 포함하는 조성물.

청구항 39

표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는 제1 표적 분석물 결합제, 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분, 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형을 포함하는, 조성물.

청구항 40

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 제형은 발광성 기질을 더 포함하는, 조성물.

청구항 41

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형은 발광성 기질을 더 포함하는, 조성물.

청구항 42

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형은 표적 분석물을 포함하는 더 샘플을 포함하되, 생물발광 분석물 검출 복합체는 상기 표적 분석물의 존재 하에 상기 건조 제형과 상기 액체 제형을 조합할 때에 형성되는, 조성물.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발광성 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는, 상기 표적 분석물 결합제가 상기 생물발광 복합체의 상기 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 중 하나 이상과 접촉될 때, 상기 표적 분석물 결합제 및 상기 발광성 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해 실질적으로 증가된, 조성물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분석물은 표적 항체인, 조성물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합제는 항체에 비특이적으로 결합하는 요소를 포함하는, 조성물.

청구항 46

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합제는 항체에 특이적으로 결합하는 요소를 포함하는, 조성물.

청구항 47

제44항에 있어서, 상기 표적 항체는 병원균, 독소 또는 치료적 생물제제에 대한 항체인, 조성물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합 요소는 항체, 다클론성 항체, 단클론성 항체, 재조합 항체, 항체 단편, 단백질 A, 단백질 A의 Ig 결합 도메인, 단백질 G, 단백질 G의 Ig 결합 도메인, 단백질 A/G, 단백질 A/G의 Ig 결합 도메인, 단백질 L, 단백질 L의 Ig 결합 도메인, 단백질 M, 단백질 M의 Ig 결합 도메인, 올리고뉴클레오타이드 프로브, 펩타이드 핵산, DARPin, 앱타머, 애피머, 단백질 도메인 및 정제된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된, 조성물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발광성 기질은 코엘렌테라진(coelenterazine), 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진(furimazine) 및 기타 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체로부터 선택된, 조성물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 중합체를 더 포함하는, 조성물.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 중합체는 천연 유래 생체중합체인, 조성물.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 천연 유래 생체중합체는 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된, 조성물.

청구항 53

제51항에 있어서, 상기 천연 유래 생체중합체는 풀루란인, 조성물.

청구항 54

제50항에 있어서, 상기 중합체는 환식 당류 중합체 또는 이의 유도체인, 조성물.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 중합체는 하이드록시프로필 β-사이클로덱스트린인, 조성물.

청구항 56

제50항에 있어서, 상기 중합체는 합성 중합체인, 조성물.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 합성 중합체는 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된, 조성물.

청구항 58

제56항에 있어서, 상기 합성 중합체는 적어도 하나의 폴리(프로필렌 옥사이드) 블록 및 적어도 하나의 폴리(에틸렌 옥사이드) 블록을 포함하는 블록 공중합체인, 조성물.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 합성 중합체는 폴록사머 188인, 조성물.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 완충제, 계면활성제, 환원제, 염, 라디칼 제거제, 킬레이트제, 단백질 또는 이들의 임의의 조합물을 더 포함하는, 조성물.

청구항 61

제60항에 있어서, 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 40 및 폴리솔베이트 80으로부터 선택된 계면활성제인, 조성물.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 샘플에서 분석물을 검출하기 위해 분석물 검출 플랫폼과 함께 사용되는, 조성물.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 대변, 뇌 척수액, 사이질액, 타액, 조직 샘플, 물 샘플, 토양 샘플, 식물 샘플, 식품 샘플, 음료 샘플, 오일 및 산업용 유체 샘플로부터 선택된, 조성물.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항의 조성물을 표적 분석물을 포함하는 샘플과 조합하는 단계를 포함하는, 샘플에서 분석물을 검출하는 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 샘플에서 상기 표적 분석물을 검출하는 단계는 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 검출하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 정량화하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 분석물 검출 복합체로부터 생성된 상기 생물발광 신호는 상기 분석물의 농도에 비례하는, 방법.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 상기 성분 중 하나 이상은 용액 단독 중의 상기 성분에 비해 상기 조성물 내에서 향상된 안정성을 나타내는, 조성물.

청구항 69

측방유동(lateral flow) 검출 시스템으로서,

검출 영역 및 제어 영역을 포함하는 분석막으로서, 상기 검출 영역은 상기 검출 영역에 고정된 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는, 상기 분석막;

제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 접합 패드; 및

샘플 패드

를 포함하되, 샘플에서 표적 분석물이 검출될 때, 상기 제1 표적 분석물 결합제와 상기 제2 표적 분석물 결합제는 상기 적어도 하나의 검출 영역에서 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는, 측방유동 검출 시스템.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 제1 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소를 포함하고, 비-발광성이며, 상기 제2 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 폴리펩타이드를 포함하는, 시스템.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 생물발광 폴리펩타이드는 서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는, 시스템.

청구항 72

제69항에 있어서, 상기 제1 표적 분석물 결합제는 생물발광 복합체의 표적 분석물 결합 요소 및 폴리펩타이드 성분을 포함하고, 상기 제2 표적 분석물 결합제는 생물발광 복합체의 표적 분석물 결합 요소 및 펩타이드 성분을 포함하되, 발광성 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 상기 제1 표적 분석물 결합제가 상기 제2 표적 분석물 결합제와 접촉할 때, 상기 제1 표적 분석물 결합제 및 상기 발광성 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해, 실질적으로 증가된, 시스템.

청구항 73

제69항에 있어서, 상기 제1 표적 분석물 결합제는 생물발광 복합체의 표적 분석물 결합 요소 및 펩타이드 성분을 포함하고, 상기 제2 표적 분석물 결합제는 생물발광 복합체의 표적 분석물 결합 요소 및 폴리펩타이드 성분을 포함하되, 발광성 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 상기 제1 표적 분석물 결합제가 상기 제2 표적

분석물 결합제와 접촉할 때, 상기 제1 표적 분석물 결합제 및 발광성 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해, 실질적으로 증가된, 시스템.

청구항 74

제72항 또는 제73항에 있어서, 생물발광 복합체의 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖되, 생물발광 복합체의 상기 펩타이드 성분은 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는, 시스템.

청구항 75

제72항 또는 제73항에 있어서, 생물발광 복합체의 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖되, 생물발광 복합체의 상기 펩타이드 성분은 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는, 시스템.

청구항 76

제69항에 있어서, 상기 제1 표적 분석물 결합제는 삼중(tripartite) 생물발광 복합체의 표적 분석물 결합 요소 및 제1 펩타이드 성분을 포함하고, 상기 제2 표적 분석물 결합제는 상기 삼중 생물발광 복합체의 표적 분석물 결합 요소 및 제2 펩타이드 성분을 포함하되, 발광성 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는, 상기 제1 표적 분석물 결합제가 상기 삼중 생물발광 복합체의 상기 제2 표적 분석물 결합제 및 폴리펩타이드 성분과 접촉될 때, (i) 상기 제1 표적 분석물 결합제, 상기 제2 표적 분석물 결합제, 및/또는 상기 폴리펩타이드 성분 및 (ii) 상기 발광성 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해, 실질적으로 증가된, 시스템.

청구항 77

제76항에 있어서, 삼중 생물발광 복합체의 상기 제1 펩타이드 성분은 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖되, 삼중 생물발광 복합체의 상기 제1 펩타이드 성분은 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖고, 삼중 생물발광 복합체의 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는, 시스템.

청구항 78

제69항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분석물은 표적 항체인, 시스템.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 제1 표적 분석물 결합제는 항체에 비특이적으로 결합하는 요소를 포함하는, 시스템.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 제2 표적 분석물 결합제는 상기 표적 항체에 특이적으로 결합하는 요소를 포함하는, 시스템.

청구항 81

제78항에 있어서, 상기 표적 항체는 병원균, 독소 또는 치료적 생물제제에 대한 항체인, 시스템.

청구항 82

제69항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합 요소는 항체, 다클론성 항체, 단클론성 항체, 재조합 항체, 항체 단편, 단백질 A, 단백질 A의 Ig 결합 도메인, 단백질 G, 단백질 G의 Ig 결합 도메인, 단백질 A/G, 단백질 A/G의 Ig 결합 도메인, 단백질 L, 단백질 L의 Ig 결합 도메인, 단백질 M, 단백질 M의 Ig 결합 도메인, 올리고뉴클레오타이드 프로브, 펩타이드 핵산, DARPin, 앱타머, 애피머, 단백질 도메인 및 정제된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된, 시스템.

청구항 83

제69항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 발광성 기질을 더 포함하는, 시스템.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 발광성 기질은 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진 및 기타 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체로부터 선택된, 시스템.

청구항 85

제69항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 발광성 기질은 상기 발광성 기질, 및 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란, 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된 중합체를 포함하는 조성물의 부분으로서 상기 시스템에 적용되는, 시스템.

청구항 86

제69항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 상기 샘플 패드, 상기 접합 패드, 상기 검출 영역 및 상기 제어 영역 중 적어도 하나에 적용되는, 시스템.

청구항 87

제69항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분석막은 복수의 검출 영역을 포함하며, 각 검출 영역은 별개의 표적 분석물 결합 요소를 포함하는 별개의 표적 분석물 결합제를 포함하는, 시스템.

청구항 88

제69항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분석물 검출 복합체로부터의 생물발광 신호를 검출하거나 정량화하기 위한 장치를 더 포함하는, 시스템.

청구항 89

적어도 하나의 표적 분석물 결합제를 포함하는 접합 패드로서, 상기 적어도 하나의 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소 및

서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 생물발광 폴리펩타이드;

서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드;

서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드;

서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드;

서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드;

서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드;

서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 또는

오플로포루스(Oplophorus) 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단

중 하나를 포함하는, 접합 패드.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소 및:

서열번호 5의 생물발광 폴리펩타이드;

서열번호 9의 폴리펩타이드;

서열번호 10의 펩타이드;

서열번호 11의 펩타이드;

서열번호 13의 펩타이드;

서열번호 12의 폴리펩타이드;

서열번호 14의 펩타이드; 또는

오플로포루스 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단

중 하나를 포함하는, 접합 패드.

청구항 91

제89항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 발광성 기질을 더 포함하는, 접합 패드.

청구항 92

제91항에 있어서, 상기 발광성 기질은 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진 및 기타 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체로부터 선택된, 접합 패드.

청구항 93

제91항에 있어서, 상기 발광성 기질은 상기 발광성 기질, 및 폴루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란, 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된 중합체를 포함하는 조성물의 부분으로서 상기 접합 패드 상에 또는 접합 패드 내에 함유된, 접합 패드.

청구항 94

제91항에 있어서, 상기 발광성 기질은 상기 발광성 기질, 및 자율발광(autoluminescence)을 감소시키는 물질을 포함하는 조성물의 부분으로서 상기 접합 패드 상에 또는 접합 패드 내에 함유된, 접합 패드.

청구항 95

제94항에 있어서, 자율발광을 감소시키는 상기 물질은 ATT, ATT의 유도체 또는 티오유레아인, 접합 패드.

청구항 96

검출 영역 및 제어 영역을 포함하는 분석막으로서, 상기 검출 영역은 상기 검출 영역에 고정된 적어도 하나의 표적 분석물 결합제를 포함하되, 상기 적어도 하나의 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소, 및

서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 생물발광 폴리펩타이드;

서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드;

서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드;

서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드;

서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드;

서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드;

서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 또는

오플로포루스 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단

중 하나를 포함하는, 분석막.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소, 및

서열번호 5의 생물발광 폴리펩타이드;

서열번호 9의 폴리펩타이드;

서열번호 10의 펩타이드;

서열번호 11의 펩타이드;

서열번호 13의 펩타이드;

서열번호 12의 폴리펩타이드;

서열번호 14의 펩타이드; 또는

오플로포루스 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단

중 하나를 포함하는, 분석막.

청구항 98

제96항에 있어서, 복수의 검출 영역을 더 포함하되, 각 검출 영역은 별개의 표적 분석물 결합 요소를 포함하는 별개의 표적 분석물 결합제를 포함하는, 분석막.

청구항 99

제97항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 발광성 기질을 더 포함하는, 분석막.

청구항 100

제97항에 있어서, 상기 발광성 기질은 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진 및 기타 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체로부터 선택된, 분석막.

청구항 101

제99항에 있어서, 상기 발광성 기질은 발광성 기질 및 폴루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란, 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트, 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된 중합체를 포함하는 조성물의 부분으로서 상기 접합 패드에 가역적으로 접합된, 분석막.

청구항 102

제99항에 있어서, 상기 발광성 기질은 상기 발광성 기질, 및 자율발광을 감소시키는 물질을 포함하는 조성물의 부분으로서 상기 접합 패드 상에 또는 접합 패드 내에 함유된, 분석막.

청구항 103

제99항에 있어서, 자율발광을 감소시키는 상기 물질은 ATT, ATT의 유도체 또는 티오유레아인, 분석막.

청구항 104

검출 영역을 포함하는 고체상 검출 플랫폼으로서, 상기 검출 영역은 상기 검출 영역에 접합된 적어도 하나의 표적 분석물 결합제를 포함하되, 상기 적어도 하나의 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소, 및

서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 생물발광 폴리펩타이드;

서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드;

서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드;

서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드;

서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드;

서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드;

서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 또는

오플로포루스 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단

중 하나를 포함하는, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 105

제104항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소, 및

서열번호 5의 생물발광 폴리펩타이드;

서열번호 9의 폴리펩타이드;

서열번호 10의 펩타이드;

서열번호 11의 펩타이드;

서열번호 13의 펩타이드;

서열번호 12의 폴리펩타이드;

서열번호 14의 펩타이드; 또는

오플로포루스 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단

중 하나를 포함하는, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 106

제104항에 있어서, 상기 검출 플랫폼은

표적 분석물 결합 요소 및 상기 검출 영역에 접합된 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제; 및

표적 분석물 결합 요소 및 상기 검출 영역에 적용된 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드를 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제

를 포함하는, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 검출 플랫폼은

표적 분석물 결합 요소 및 상기 검출 영역에 접합된 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제; 및

표적 분석물 결합 요소 및 상기 검출 영역에 적용된 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드를 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제

를 포함하는, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 108

제106항에 있어서, 상기 검출 플랫폼은

표적 분석물 결합 요소 및 상기 검출 영역에 접합된 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드를 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제;

표적 분석물 결합 요소 및 상기 검출 영역에 적용된 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드를 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제; 및

상기 검출 영역에 적용된 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드

를 포함하는, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 109

제106항에 있어서, 상기 검출 플랫폼은

표적 분석물 결합 요소 및 상기 검출 영역에 접합된 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제; 및

표적 분석물 결합 요소 및 상기 검출 영역에 적용된 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제

를 포함하는, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 110

제106항에 있어서, 상기 검출 플랫폼은

표적 분석물 결합 요소 및 상기 검출 영역에 접합된 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제; 및

표적 분석물 결합 요소 및 상기 검출 영역에 적용된 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제

를 포함하는, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 111

제106항에 있어서, 상기 검출 플랫폼은

표적 분석물 결합 요소 및 상기 검출 영역에 접합된 서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 생물발광 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제; 및

표적 분석물 결합 요소 및 상기 검출 영역에 적용된 상기 생물발광 폴리펩타이드로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제

를 포함하는, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 112

제106항에 있어서, 상기 검출 플랫폼은

표적 분석물 결합 요소 및 상기 검출 영역에 적용된 서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 생물발광 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제; 및

표적 분석물 결합 요소 및 상기 검출 영역에 접합된 상기 생물발광 폴리펩타이드로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제

를 포함하는, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 113

제106항에 있어서, 복수의 검출 영역을 더 포함하되, 각 검출 영역은 별개의 표적 분석물 결합 요소를 포함하는 별개의 표적 분석물 결합제를 포함하는, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 114

제106항에 있어서, 제어 영역을 더 포함하는, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 115

제106항에 있어서, 발광성 기질을 더 포함하는, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 116

제115항에 있어서, 상기 발광성 기질은 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진 및 기타 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체로부터 선택된, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 117

제115항에 있어서, 상기 발광성 기질은 발광성 기질 및 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란, 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트, 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된 중합체를 포함하는 조성물의 부분으로서 상기 접합 패드에 가역적으로 접합된, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 118

제115항에 있어서, 상기 발광성 기질은 상기 발광성 기질, 및 자율발광을 감소시키는 물질을 포함하는 조성물의

부분으로서 접합 패드 상에 또는 접합 패드 내에 함유된, 고체상 검출 플랫폼.

청구항 119

제118항에 있어서, 자율발광을 감소시키는 상기 물질은 ATT, ATT의 유도체 또는 티오유레아인, 분석막.

청구항 120

적어도 하나의 검출 리셉터클(receptacle) 및 동결건조된 정제(동결건조케이크(lyocake))를 포함하는 용액상 검출 플랫폼으로서, 상기 동결건조케이크는 표적 분석물 결합 요소, 및

서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 생물발광 폴리펩타이드;

서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드;

서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드;

서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드;

서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드;

서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드;

서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 또는

오플로포루스 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단

중 하나를 포함하는 표적 분석물 결합제를 포함하는, 용액상 검출 플랫폼.

청구항 121

제120항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소, 및

서열번호 5의 생물발광 폴리펩타이드;

서열번호 9의 폴리펩타이드;

서열번호 10의 펩타이드;

서열번호 11의 펩타이드;

서열번호 13의 펩타이드;

서열번호 12의 폴리펩타이드;

서열번호 14의 펩타이드; 또는

오플로포루스 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단

중 하나를 포함하는, 용액상 검출 플랫폼.

청구항 122

제120항에 있어서, 상기 동결건조케이크는

표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제; 및

표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드를 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제

를 포함하는, 용액상 검출 플랫폼.

청구항 123

제120항에 있어서, 상기 동결건조케이크는

표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드를 포함하는, 제1

표적 분석물 결합제; 및

표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드를 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제; 및

서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드

를 포함하는, 용액상 검출 플랫폼.

청구항 124

제120항에 있어서, 상기 동결건조케이크는

표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제; 및

표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제

를 포함하는, 용액상 검출 플랫폼.

청구항 125

제120항에 있어서, 상기 동결건조케이크는

표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 생물발광 폴리펩타이드를 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제; 및

표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 폴리펩타이드로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제

를 포함하는, 용액상 검출 플랫폼.

청구항 126

제120항에 있어서, 상기 검출 플랫폼은 복수의 검출 리셉터클 및 별개의 표적 분석물 결합 요소를 포함하는 적어도 2개의 별개의 표적 분석물 결합제를 포함하는 96-웰 미량정량판을 포함하는, 용액상 검출 플랫폼.

청구항 127

제120항에 있어서, 상기 동결건조케이크는 발광성 기질을 포함하는, 용액상 검출 플랫폼.

청구항 128

제127항에 있어서, 상기 발광성 기질은 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진 및 기타 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체로부터 선택된, 검출 플랫폼.

청구항 129

제127항에 있어서, 상기 동결건조케이크는 발광성 기질 및 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란, 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된 중합체를 포함하는, 용액상 검출 플랫폼.

청구항 130

제127항에 있어서, 상기 발광성 기질은 상기 발광성 기질, 및 자율발광을 감소시키는 물질을 포함하는 조성물의 부분으로서 접합 패드 상에 또는 접합 패드 내에 함유된, 검출 플랫폼.

청구항 131

제120항에 있어서, 자율발광을 감소시키는 상기 물질은 ATT, ATT의 유도체 또는 티오유레아인, 분석막.

청구항 132

제120항에 있어서, 적어도 하나의 샘플을 더 포함하는, 용액상 검출 플랫폼.

청구항 133

제132항에 있어서, 상기 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 대변, 뇌 척수액, 사이질액, 타액, 조직 샘플, 물 샘플, 토양 샘플, 식물 샘플, 식품 샘플, 음료 샘플, 오일 및 산업용 유체 샘플로부터 선택된, 용액상 검출 플랫폼.

청구항 134

제1항의 측방유동 분석 시스템을 이용하여 샘플에서 분석물을 검출하는 방법으로서,

샘플을 상기 샘플 패드에 적용하는 단계;

상기 샘플 패드에서 상기 접합 패드까지, 이어서, 상기 접합 패드에서 상기 검출 영역까지, 그리고 상기 분석막 상의 상기 제어 영역까지의 상기 샘플의 유동을 용이하게 하는 단계를 포함하되,

상기 표적 분석물이 상기 샘플에서 검출될 때, 상기 제1 표적 분석물 결합제와, 상기 제2 표적 분석물 결합제와, 상기 표적 분석물은 적어도 하나의 검출 영역에서 상기 분석물 검출 복합체를 형성하는, 방법.

청구항 135

제134항에 있어서, 상기 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 대변, 뇌 척수액, 사이질액, 조직 및 타액으로부터 선택되는, 방법.

청구항 136

제134항에 있어서, 상기 샘플은 물 샘플, 토양 샘플, 식물 샘플, 식품 샘플, 음료 샘플, 오일 및 산업용 유체 샘플로부터 선택되는, 방법.

청구항 137

제134항에 있어서, 상기 샘플에서 상기 표적 분석물을 검출하는 단계는 상기 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 검출하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 138

제134항에 있어서, 상기 방법은 상기 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 정량화하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 139

제134항에 있어서, 상기 방법은 상기 샘플을 얻은 대상체를 상기 분석물의 검출에 기반하여 질환이 있는지 없는지를 진단하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 140

제34항의 고체상 검출 플랫폼을 이용하여 샘플에서 분석물을 검출하는 방법으로서,

샘플을 검출 영역 및 제어 영역에 노출시키는 단계를 포함하되,

샘플에서 표적 분석물이 검출될 때, 적어도 하나의 표적 분석물 결합제와 적어도 하나의 표적 분석물은 적어도 하나의 검출 영역에서 분석물 검출 복합체를 형성하는, 방법.

청구항 141

제140항에 있어서, 상기 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 대변, 뇌 척수액, 사이질액, 조직 및 타액으로부터 선택되는, 방법.

청구항 142

제140항에 있어서, 상기 샘플은 물 샘플, 토양 샘플, 식물 샘플, 식품 샘플, 음료 샘플, 오일 및 산업용 유체

샘플로부터 선택되는, 방법.

청구항 143

제140항에 있어서, 상기 샘플에서 상기 표적 분석물을 검출하는 것은 상기 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 검출하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 144

제140항에 있어서, 상기 방법은 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 정량화하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 145

제140항에 있어서, 상기 방법은 상기 샘플을 얻은 대상체를 분석물의 검출에 기반하여 질환이 있는지 없는지를 진단하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 146

생물발광 분석에서 사용하기 위한 기질을 생성하는 방법으로서,

용액을 기질에 적용하는 단계로서, 상기 용액은 표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분 또는 생물발광 복합체의 펩타이드 성분 중 하나를 포함하는, 적어도 하나의 표적 분석물 결합제를 포함하는, 단계; 및

상기 용액을 함유하는 상기 기질을 건조시키는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 147

제146항에 있어서, 상기 용액은 상기 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 더 포함하되, 상기 표적 분석물 결합제 및 상기 생물발광 복합체의 상기 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는, 방법.

청구항 148

제146항 또는 제147항에 있어서, 상기 용액은 단백질 완충제 및 적어도 1종의 부형제를 포함하는, 방법.

청구항 149

제146항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용액은 발광성 기질을 포함하는, 방법.

청구항 150

제146항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기질은 W-903 페이퍼, FTA 페이퍼, FTA Elute 페이퍼, FTA DMPK 페이퍼, Ahlstrom A-226 페이퍼, M-TFN 페이퍼, FTA 페이퍼, FP705 페이퍼, Bode DNA 수집 페이퍼, 나이트로셀룰로스 페이퍼, 나일론 페이퍼, 셀룰로스 페이퍼, Dacron 페이퍼, 면 페이퍼, 및 폴리에스터 페이퍼, 또는 이들의 조합물인, 방법.

청구항 151

제146항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기질은 플라스틱, 나일론, 금속 또는 이들의 조합물을 포함하는 메쉬인, 방법.

청구항 152

제146항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용액을 함유하는 상기 기질을 건조시키는 단계는 약 30℃ 내지 40℃의 온도에서 약 30분 내지 2시간의 시간 동안 건조시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 153

제146항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용액을 함유하는 상기 기질을 건조시키는 단계는 상기 기질을 동결건조 및/또는 냉동시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 154

제146항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 표적 분석물 결합제 및/또는 상기 생물발광 복합체의 상기 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분을 제1 기질 상에서 건조시키는 단계, 및 상기 발광성 기질을 제2 기질 상에서 건조시키는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 155

제146항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, 생물발광 신호는 상기 표적 분석물에 대한 용액을 함유하는 기질의 노출 시 생성되되, 상기 생물발광 신호는 상기 표적 분석물의 농도에 비례하는, 방법.

청구항 156

제146항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 표적 분석물 결합제 및/또는 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 기질 상에서 건조될 때 향상된 안정성을 나타내는, 방법.

청구항 157

조성물로서,

발광성 기질;

표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분을 포함하는 표적 분석물 결합제; 및

상기 생물발광 복합체의 상보성 폴리펩타이드 성분

을 포함하되, 상기 표적 분석물 결합제와 상기 생물발광 복합체의 상기 상보성 폴리펩타이드 성분은 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성할 수 있는, 조성물.

청구항 158

제157항에 있어서, 상기 조성물은 제2 표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 복합체의 제2 폴리펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 더 포함하는, 조성물.

청구항 159

제157항 또는 제158항에 있어서, 상기 제1 표적 분석물 결합제와 제2 표적 분석물 결합제는 동일한 표적 분석물의 별개의 부분에 결합하는, 조성물.

청구항 160

제157항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물발광 복합체의 제1 폴리펩타이드 성분과 제2 폴리펩타이드 성분은 생물발광 복합체의 상기 상보성 폴리펩타이드 성분에 결합하여 상기 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는, 조성물.

청구항 161

제157항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드 성분과 상기 제2 폴리펩타이드 성분은 할로알칸 기질과 공유 결합을 형성할 수 있는 변형된 데할로게나제에 연결된, 조성물.

청구항 162

제157항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 표적 분석물 결합 요소 및 상기 제2 표적 분석물 결합 요소는 할로알칸 기질을 포함하는, 조성물.

청구항 163

제157항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 표적 분석물 결합제 및 제2 표적 분석물 결합제의 상

기 제1 폴리펩타이드 성분 또는 제2 폴리펩타이드 성분은,

서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성;

서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성;

서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 또는

서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성

을 포함하는, 조성물.

청구항 164

제157항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상보성 폴리펩타이드 성분은,

서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성;

서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 또는

서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성

을 포함하는, 조성물.

청구항 165

제157항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분석물 결합 요소는 항체, 다클론성 항체, 단클론성 항체, 재조합 항체, 항체 단편, 단백질 A, 단백질 A의 Ig 결합 도메인, 단백질 G, 단백질 G의 Ig 결합 도메인, 단백질 A/G, 단백질 A/G의 Ig 결합 도메인, 단백질 L, 단백질 L의 Ig 결합 도메인, 단백질 M, 단백질 M의 Ig 결합 도메인, 올리고뉴클레오타이드 프로브, 펩타이드 핵산, DARPin, 앱타머, 애피머, 단백질 도메인 및 정제된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된, 조성물.

청구항 166

제157항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분석물은 항체이고, 상기 제1 표적 분석물 결합제의 상기 표적 분석물 결합 요소는 상기 항체에 의해 인식되는 항원을 포함하며, 상기 제2 표적 분석물 결합제의 상기 표적 분석물 결합 요소는 Fc 결합 영역을 포함하는, 조성물.

청구항 167

제157항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 표적 분석물 결합제 및/또는 제2 표적 분석물 결합제는 상기 생물발광 복합체의 상기 제1 폴리펩타이드 성분 및/또는 제2 폴리펩타이드 성분에 결합된 형광단을 더 포함하는, 조성물.

청구항 168

제157항 내지 제167항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물의 하나 이상의 성분은 상기 표적 분석물을 검출하고/하거나 정량화하기 위해 용액에서 재구성될 때 생물발광 복합체를 형성할 수 있는 동결건조된 정제(동결건조 케이크) 형태인, 조성물.

청구항 169

제157항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 상기 표적 분석물을 검출하고/하거나 정량화할 수 있는 용액상 검출 플랫폼을 포함하는, 조성물.

청구항 170

제157항 내지 제169항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 성분 및 상기 발광성 기질은 상기 표적 분석물을 검출하고/하거나 정량화하기 위해 용액에서 재구성될 때 생물발광 복합체를 형성할 수 있는 동결건조된 정제(동결건조 케이크) 형태인, 조성물.

청구항 171

제157항 내지 제170항 중 어느 한 항의 조성물을 표적 분석물을 포함하는 샘플과 조합하는 단계를 포함하는, 샘플에서 분석물을 검출하는 방법.

청구항 172

제171항에 있어서, 상기 샘플에서 상기 표적 분석물을 검출하는 단계는 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 검출하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 173

제172항에 있어서, 상기 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 정량화하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 174

제173항에 있어서, 상기 분석물 검출 복합체로부터 생성된 상기 생물발광 신호는 상기 분석물의 농도에 비례하는, 방법.

청구항 175

제157항에 있어서, 상기 발광성 기질은 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진 및 기타 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체로부터 선택된, 조성물.

청구항 176

제170항에 있어서, 상기 동결건조케이크는 자율발광을 감소시키는 물질을 더 포함하는, 조성물.

청구항 177

제176항에 있어서, 상기 자율발광을 감소시키는 물질은 ATT, ATT의 유도체 또는 유사체, 또는 티오유레아인, 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 4월 10일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/832,052호에 대한 우선권 및 유익을 주장하며, 이는 본 명세서에 이의 전문이 모든 목적을 위하여 참조에 의해 원용된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 샘플 내 분석물 또는 분석물들의 검출을 위한 시스템 및 방법이 본 명세서에 제공된다. 특히, 본 개시내용은 표적 분석물의 존재, 부재 또는 양과 상관관계가 있는 생물발광 신호를 생성할 수 있는 기질, 펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드를 포함하는 생물발광 복합체를 이용하여 표적 분석물을 검출 및/또는 정량화하기 위한 조성물, 분석 및 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0005] 생물학적 과정은 분자, 거대분자와 분자 복합체 사이의 공유 및 비공유 상호작용에 따른다. 이러한 과정을 이해하기 위해, 그리고 연구 및 임상 및 기타 실행적 적용을 위해 이들을 조작하기 위한 기법 및 화합물을 개발하기 위해, 이들 상호작용 및/또는 이러한 상호작용에 수반되는 성분을 검출하고 모니터링하는 데 이용 가능한 도구가 필요하다. 특히 생리적 조건 하에서(예를 들어, 단백질 상호작용에 대한 정상 발현 수준에서) 이들 상호작용의 연구는 높은 민감도가 필요하다.

[0006] 현장 및 임상 상황에서 사용하기 위한 더 양호한 분석의 생성은 계속해서 긴급한 필요가 있다. 속도, 민감도, 선택성, 강인성, 단순성, 양적 능력 대 질적 능력 및 비용은 모두 진단적 생물검정의 적절성에 영향을 미치고, 따라서 적절한 커뮤니티에 대한 이들의 효용 및 채택에 영향을 미치는 중요한 인자이다. 빠른 진단 검사는 임상 상황에 적절할 뿐만 아니라 환경, 산업에 그리고 소비자 상황에 직접 적용될 수 있다.

발명의 내용

[0007] 발광성 기질(luminogenic substrate), 및 표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분 또는 생물발광 복합체의 펩타이드 성분 중 하나를 포함하는 표적 분석물 결합제를 포함하는 조성물 및 제형이 본 명세서에 제공된다.

[0008] 이들 실시형태에 따르면, 표적 분석물 결합제의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 또는 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함한다.

[0009] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 펩타이드 성분은 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 또는 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함한다.

[0010] 일부 실시형태에서, 조성물은 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함하되, 표적 분석물 결합제와 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성한다.

[0011] 일부 실시형태에서, 발광성 기질 및 표적 분석물 결합제를 포함하는 조성물은 건조 제형으로 조합되고, 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 액체 제형을 포함하되, 액체 제형은 건조 제형에 첨가되고, 재수화 시 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 분석물을 형성한다.

[0012] 일부 실시형태에서, 발광성 기질, 표적 분석물 결합제 및 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분을 포함하는 조성물은 건조 제형으로 조합되고, 건조 제형은 재수화 시 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성한다.

[0013] 일부 실시형태에서, 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는 제2 표적 분석물 결합 요소를 포함한다.

[0014] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하고, 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함한다.

[0015] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하고, 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함한다.

[0016] 본 개시내용의 실시형태는 또한 (a) 제1 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제, 및 (b) 제2 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는, 건조 제형을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0017] 일부 실시형태에서, 건조 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다.

[0018] 일부 실시형태에서, 조성물은 표적 분석물을 포함하는 액체 제형을 추가로 포함한다.

[0019] 본 개시내용의 실시형태는 또한 (a) 제1 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제, 및 (b) 제2 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는, 건조 제형을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0020] 일부 실시형태에서, 건조 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다.

[0021] 일부 실시형태에서, 조성물은 표적 분석물을 포함하는 액체 제형을 추가로 포함한다.

[0022] 본 개시내용의 실시형태는 또한 (a) 제1 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제, 및 (b) 제2 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제, 및 (c) 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 건조 제형을

포함하는 조성물을 포함한다.

[0023] 일부 실시형태에서, 건조 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다.

[0024] 일부 실시형태에서, 조성물은 표적 분석물을 포함하는 액체 제형을 추가로 포함한다.

[0025] 본 개시내용의 실시형태는 또한 (a) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형, 및 (b) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 10 또는 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형을 포함하는, 조성물을 포함한다.

[0026] 본 개시내용의 실시형태는 또한 (a) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 10 또는 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형, 및 (b) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형을 포함하는, 조성물을 포함한다.

[0027] 본 개시내용의 실시형태는 또한 (a) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형, 및 (b) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형을 포함하는, 조성물을 포함한다.

[0028] 일부 실시형태에서, 건조 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다.

[0029] 일부 실시형태에서, 액체 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다.

[0030] 일부 실시형태에서, 액체 제형은 표적 분석물을 포함하는 더 샘플을 포함하되, 생물발광 분석물 검출 복합체는 표적 분석물의 존재 하에 건조 제형과 액체 제형을 조합할 때에 형성된다.

[0031] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 생물발광 복합체의 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분을 추가로 포함하되, 표적 분석물 결합제, 생물발광 복합체의 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분, 및 생물발광 복합체의 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성한다.

[0032] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제를 포함하는 조성물은 건조 제형을 포함하되, 생물발광 복합체의 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 및 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 액체 제형을 포함하고; 액체 제형은 건조 제형에 첨가되며, 재수화 시 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성한다.

[0033] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제, 및 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 또는 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 중 하나의 성분을 포함하는 조성물은 건조 제형으로 조합되고, 건조 제형에 존재하지 않는 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 또는 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 액체 제형을 포함하되; 액체 제형은 건조 제형에 첨가되고, 재수화 시 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성한다.

[0034] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제, 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 및 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 재수화 시 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는 건조 제형으로 조합된다.

[0035] 일부 실시형태에서, 건조 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다.

[0036] 일부 실시형태에서, 액체 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다.

[0037] 일부 실시형태에서, 액체 제형은 표적 분석물을 포함하는 더 샘플을 포함하되, 생물발광 분석물 검출 복합체는 표적 분석물의 존재 하에 건조 제형과 액체 제형을 조합할 때에 형성된다.

[0038] 일부 실시형태에서, 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 또는 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 재수화 시 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는 제2 표적 분석물 결합 요소를 포함한다.

[0039] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하되, 생물발광 복합체의 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 또는 제2 상보성 펩타이드 또는 폴

리펩타이드 성분 중 하나는 서열번호 13 또는 서열번호 15 중 하나에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함한다.

[0040] 본 개시내용의 실시형태는 또한 (a) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형, 및 (b) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분, 및 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 제2 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형을 포함한다.

[0041] 본 개시내용의 실시형태는 또한 (a) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는 제1 표적 분석물 결합제, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형, 및 (b) 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 제2 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 액체 제형을 포함한다.

[0042] 본 개시내용의 실시형태는 또한 (a) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분, 및 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형, 및 (b) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형을 포함한다.

[0043] 본 개시내용의 실시형태는 또한 (a) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는 제1 표적 분석물 결합제, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형, 및 (b) 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는 액체 제형을 포함한다.

[0044] 본 개시내용의 실시형태는 또한 (a) 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는 건조 제형, 및 (b) 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는 제1 표적 분석물 결합제, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형을 포함한다.

[0045] 개시내용의 실시형태는 또한 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는 제1 표적 분석물 결합제, 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분, 및 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0046] 일부 실시형태에서, 건조 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다.

[0047] 일부 실시형태에서, 액체 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다.

[0048] 일부 실시형태에서, 액체 제형은 표적 분석물을 포함하는 더 샘플을 포함하되, 생물발광 분석물 검출 복합체는 표적 분석물의 존재 하에 건조 제형과 액체 제형을 조합할 때에 형성된다.

[0049] 일부 실시형태에서, 발광성 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는, 표적 분석물 결합제가 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 중 하나 이상과 접촉될 때, 표적 분석물 결합제 및 발광성 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해 실질적으로 증가된다.

[0050] 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 표적 항체이다.

[0051] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 항체에 비특이적으로 결합하는 요소를 포함한다.

[0052] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 항체에 특이적으로 결합하는 요소를 포함한다.

[0053] 일부 실시형태에서, 표적 항체는 병원균, 독소 또는 치료적 생물제제에 대한 항체이다.

[0054] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합 요소는 항체, 다클론성 항체, 단클론성 항체, 재조합 항체, 항체 단편, 단백질 A, 단백질 A의 Ig 결합 도메인, 단백질 G, 단백질 G의 Ig 결합 도메인, 단백질 A/G, 단백질 A/G의 Ig 결

합 도메인, 단백질 L, 단백질 L의 Ig 결합 도메인, 단백질 M, 단백질 M의 Ig 결합 도메인, 올리고뉴클레오타이드 프로브, 펩타이드 핵산, DARPin, 앱타머, 애피머, 단백질 도메인 및 정제된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0055] 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 코엘렌테라진(coelenterazine), 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진(furimazine), JRW-0238, JRW-1404, JRW-1482, JRW, 1667, JRW-1743, JRW-1744 및 기타 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체로부터 선택된다.

[0056] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 중합체를 추가로 포함한다.

[0057] 일부 실시형태에서, 중합체는 천연 유래 생체중합체이다. 일부 실시형태에서, 천연 유래 생체중합체는 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 천연 유래 생체중합체는 풀루란이다.

[0058] 일부 실시형태에서, 중합체는 환식 당류 중합체 또는 이의 유도체이다. 일부 실시형태에서, 중합체는 하이드록시프로필 β-사이클로덱스트린이다.

[0059] 일부 실시형태에서, 중합체는 합성 중합체이다. 일부 실시형태에서, 합성 중합체는 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 합성 중합체는 적어도 하나의 폴리(프로필렌 옥사이드) 블록 및 적어도 하나의 폴리(에틸렌 옥사이드) 블록을 포함하는 블록 공중합체이다. 일부 실시형태에서, 합성 중합체는 폴록사머 188이다.

[0060] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 자율발광(autoluminescence)을 감소시키는 물질을 추가로 포함한다.

[0061] 일부 실시형태에서, 자율발광을 감소시키는 물질은 ATT(6-아자-2-티오티민), ATT의 유도체 또는 유사체, 티오뉴클레오사이드, 티오유레아 등이다.

[0062] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 완충제, 계면활성제, 환원제, 염, 라디칼 제거제, 킬레이트제, 단백질 또는 이들의 임의의 조합물을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 40 및 폴리솔베이트 80으로부터 선택된다.

[0063] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 샘플에서 분석물을 검출하기 위해 분석물 검출 플랫폼과 함께 사용된다.

[0064] 일부 실시형태에서, 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 대변, 뇌 척수액, 사이질액, 타액, 조직 샘플, 물 샘플, 토양 샘플, 식물 샘플, 식품 샘플, 음료 샘플, 오일 및 산업용 유체 샘플로부터 선택된다.

[0065] 본 개시내용의 실시형태는 또한 상기 기재한 임의의 조성물을 표적 분석물을 포함하는 샘플과 조합하는 단계를 포함하는, 샘플에서 분석물을 검출하는 방법을 포함한다.

[0066] 일부 실시형태에서, 샘플에서 표적 분석물을 검출하는 단계는 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 검출하는 것을 포함한다.

[0067] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 정량화하는 단계를 더 포함한다.

[0068] 일부 실시형태에서, 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호는 분석물의 농도에 비례한다.

[0069] 일부 실시형태에서, 조성물의 성분 중 하나 이상은 용액 단독 중의 성분에 비해 조성물 내에서 향상된 안정성을 나타낸다.

[0070] 본 개시내용의 실시형태는 또한 샘플에서 분석물 또는 분석물들의 검출을 위한 시스템 및 방법을 포함한다. 특히, 본 개시내용은 표적 분석물의 존재, 부재 또는 양과 상관관계가 있는 생물발광 신호를 생성할 수 있는 기질, 펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드를 포함하는 생물발광 복합체를 이용하여 표적 분석물을 검출 및/또는 정량화하기 위한 조성물, 분석 및 방법을 제공한다.

[0071] 본 개시내용의 실시형태는 측방유동(lateral flow) 검출 시스템을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 시스템은 검출 영역 및 제어 영역을 포함하는 분석막을 포함한다. 일부 실시형태에서, 검출 영역은 검출 영역에 고정된 제1 표적 분석물 결합제, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 접합 패드, 및 샘플 패드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 샘플에서 표적 분석물이 검출될 때, 제1 표적 분석물 결합제와 제2 표적 분석물 결합제는 적어도 하나의 검출 영역에서 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성한다.

[0072] 일부 실시형태에서, 제1 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소를 포함하고, 비-발광성이다. 일부 실시형태에서, 제2 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 생물발광 폴리펩타이드는 서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 가진다.

[0073] 일부 실시형태에서, 제1 표적 분석물 결합제는 생물발광 복합체의 표적 분석물 결합 요소 및 폴리펩타이드 성분을 포함하고, 제2 표적 분석물 결합제는 생물발광 복합체의 표적 분석물 결합 요소 및 펩타이드 성분을 포함한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 제1 표적 분석물 결합제가 제2 표적 분석물 결합제와 접촉할 때, 제1 표적 분석물 결합제 및 발광성 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해, 실질적으로 증가된다.

[0074] 일부 실시형태에서, 제1 표적 분석물 결합제는 생물발광 복합체의 표적 분석물 결합 요소 및 펩타이드 성분을 포함하고, 제2 표적 분석물 결합제는 생물발광 복합체의 표적 분석물 결합 요소 및 폴리펩타이드 성분을 포함한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 제1 표적 분석물 결합제가 제2 표적 분석물 결합제와 접촉할 때, 제1 표적 분석물 결합제 및 발광성 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해, 실질적으로 증가된다.

[0075] 일부 실시형태에서, 생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, 생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, 생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, 생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 가진다.

[0076] 일부 실시형태에서, 제1 표적 분석물 결합제는 삼중(tripartite) 생물발광 복합체의 표적 분석물 결합 요소 및 제1 펩타이드 성분을 포함하고, 제2 표적 분석물 결합제는 삼중 생물발광 복합체의 표적 분석물 결합 요소 및 제2 펩타이드 성분을 포함한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는, 제1 표적 분석물 결합제가 삼중 생물발광 복합체의 제2 표적 분석물 결합제 및 폴리펩타이드 성분과 접촉될 때, (i) 제1 표적 분석물 결합제, 제2 표적 분석물 결합제, 및/또는 폴리펩타이드 성분 및 (ii) 발광성 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해, 실질적으로 증가된다.

[0077] 일부 실시형태에서, 삼중 생물발광 복합체의 제1 펩타이드 성분은 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, 삼중 생물발광 복합체의 두 번째 제1 펩타이드 성분은 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 가진다. 일부 실시형태에서, 삼중 생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 가진다.

[0078] 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 표적 항체이다. 일부 실시형태에서, 제1 표적 분석물 결합 요소는 항체에 비특이적으로 결합하는 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 표적 분석물 결합 요소는 표적 항체에 특이적으로 결합하는 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 항체는 병원균, 독소 또는 치료적 생물제제에 대한 항체이다.

[0079] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합 요소는 항체, 다클론성 항체, 단클론성 항체, 재조합 항체, 항체 단편, 단백질 A, 단백질 A의 Ig 결합 도메인, 단백질 G, 단백질 G의 Ig 결합 도메인, 단백질 A/G, 단백질 A/G의 Ig 결합 도메인, 단백질 L, 단백질 L의 Ig 결합 도메인, 단백질 M, 단백질 M의 Ig 결합 도메인, 올리고뉴클레오타이드 프로브, 펩타이드 핵산, DARPin, 앱타머, 애피머, 단백질 도메인 및 정제된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0080] 일부 실시형태에서, 시스템은 발광성 기질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진, JRW-0238, JRW-1404, JRW-1482, JRW-1667, JRW-1743, JRW-1744, 및 기타 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 발광성 기질, 및 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란, 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된 중합체를 포함하는 조성물의 부분으로서 시스템에 적용된다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 발광성 기질 및 자율발광을 감소시키는 물질, 예컨대, ATT(6-아자-2-티오티민), ATT의 유도체 또는 유사체, 티오뉴클레오사이드, 티오유레아 등을 포함하는 조성물의 부분으로서 시스템에 적용된다.

[0081] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 샘플 패드, 접합 패드, 검출 영역 및 제어 영역 중 적어도 하나에 적용된다.

[0082] 일부 실시형태에서, 분석막은 복수의 검출 영역을 포함하며, 각 검출 영역은 별개의 표적 분석물 결합 요소를

갖는 별개의 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0083] 일부 실시형태에서, 시스템은 분석물 검출 복합체로부터의 생물발광 신호를 검출하거나 정량화하기 위한 장치를 추가로 포함한다.

[0084] 본 개시내용의 실시형태는 또한 적어도 1종의 표적 분석물 결합제를 포함하는 접합 패드를 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 적어도 1종의 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소, 및 서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 생물발광 폴리펩타이드; 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드; 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드; 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 또는 오플로포루스(Oplophorus) 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단 중 하나를 포함한다.

[0085] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 5의 생물발광 폴리펩타이드; 서열번호 9의 폴리펩타이드; 서열번호 10의 펩타이드; 서열번호 11의 펩타이드; 서열번호 13의 펩타이드; 서열번호 12의 폴리펩타이드; 서열번호 14의 펩타이드; 또는 오플로포루스 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단 중 하나를 포함한다.

[0086] 일부 실시형태에서, 접합 패드는 발광성 기질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진, JRW-0238, JRW-1404, JRW-1482, JRW-1667, JRW-1743, JRW-1744, 및 기타 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 발광성 기질, 및 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란, 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된 중합체를 포함하는 조성물의 부분으로서 접합 패드 상에 또는 접합 패드 내에 함유된다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 발광성 기질 및 자율발광을 감소시키는 물질, 예컨대, ATT(6-아자-2-티오티민), ATT의 유도체 또는 유사체, 티오뉴클레오사이드, 티오유레아 등을 포함하는 조성물의 부분으로서 시스템에 적용된다.

[0087] 본 개시내용의 실시형태는 또한 검출 영역 및 제어 영역을 포함하는 분석막을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 검출 영역은 검출 영역에 고정된 적어도 하나의 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0088] 일부 실시형태에서, 적어도 1종의 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소, 및 서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 생물발광 폴리펩타이드; 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드; 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드; 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 또는 오플로포루스 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단 중 하나를 포함한다.

[0089] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 5의 생물발광 폴리펩타이드; 서열번호 9의 폴리펩타이드; 서열번호 10의 펩타이드; 서열번호 11의 펩타이드; 서열번호 13의 펩타이드; 서열번호 12의 폴리펩타이드; 서열번호 14의 펩타이드; 또는 오플로포루스 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단 중 하나를 포함한다.

[0090] 일부 실시형태에서, 분석막은 복수의 검출 영역을 추가로 포함하며, 각 검출 영역은 별개의 표적 분석물 결합 요소를 갖는 별개의 표적 분석물 결합제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 분석막은 발광성 기질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진, JRW-0238, JRW-1404, JRW-1482, JRW-1667, JRW-1743, JRW-1744, 및 기타 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체로부터 선택된다.

[0091] 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 발광성 기질 및 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란, 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트, 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된 중합체를 포함하는 조성물의 부분으로서 접합 패드에 가역적으로 접합된다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 발광성 기질 및 자율발광을 감소시키는 물질, 예컨대, ATT(6-아자-2-티오티민), ATT의 유도체 또는 유사체, 티오뉴클레오사이드, 티오유레아 등을 포함하는 조성물의 일부이다.

[0092] 본 개시내용의 실시형태는 또한 검출 영역을 포함하는 고체상 검출 플랫폼을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 검출 영역은 검출 영역에 접합된 적어도 하나의 표적 분석물 결합제를 포함한다. 일부 실시형태에서,

적어도 1종의 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소, 및 서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 생물발광 폴리펩타이드; 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드; 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드; 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 또는 오플로포루스 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단 중 하나를 포함한다.

[0093] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 5의 생물발광 폴리펩타이드; 서열번호 9의 폴리펩타이드; 서열번호 10의 펩타이드; 서열번호 11의 펩타이드; 서열번호 13의 펩타이드; 서열번호 12의 폴리펩타이드; 서열번호 14의 펩타이드; 또는 오플로포루스 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단 중 하나를 포함한다.

[0094] 일부 실시형태에서, 검출 플랫폼은 표적 분석물 결합 요소 및 검출 영역에 접합된 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 제1 표적 분석물 결합제; 및 표적 분석물 결합 요소 및 검출 영역에 적용된 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드를 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0095] 일부 실시형태에서, 검출 플랫폼은 표적 분석물 결합 요소 및 검출 영역에 접합된 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 제1 표적 분석물 결합제; 및 표적 분석물 결합 요소 및 검출 영역에 적용된 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드를 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0096] 일부 실시형태에서, 검출 플랫폼은 표적 분석물 결합 요소 및 검출 영역에 접합된 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 제1 표적 분석물 결합제; 표적 분석물 결합 요소 및 검출 영역에 적용된 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드를 포함하는 제2 표적 분석물 결합제; 및 검출 영역에 적용된 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0097] 일부 실시형태에서, 검출 플랫폼은 표적 분석물 결합 요소 및 검출 영역에 접합된 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 제1 표적 분석물 결합제; 및 표적 분석물 결합 요소 및 검출 영역에 적용된 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0098] 일부 실시형태에서, 검출 플랫폼은 표적 분석물 결합 요소 및 검출 영역에 접합된 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 제1 표적 분석물 결합제; 및 표적 분석물 결합 요소 및 검출 영역에 적용된 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0099] 일부 실시형태에서, 검출 플랫폼은 표적 분석물 결합 요소 및 검출 영역에 접합된 서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 생물발광 폴리펩타이드를 포함하는 제1 표적 분석물 결합제; 및 표적 분석물 결합 요소 및 검출 영역에 적용된 생물발광 폴리펩타이드로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0100] 일부 실시형태에서, 검출 플랫폼은 표적 분석물 결합 요소 및 검출 영역에 적용된 서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 생물발광 폴리펩타이드를 포함하는 제1 표적 분석물 결합제; 및 표적 분석물 결합 요소 및 검출 영역에 접합된 생물발광 폴리펩타이드로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0101] 일부 실시형태에서, 검출 플랫폼은 복수의 검출 영역을 추가로 포함하며, 각 검출 영역은 별개의 표적 분석물 결합 요소를 갖는 별개의 표적 분석물 결합제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 검출 플랫폼은 제어 영역을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 검출 플랫폼은 발광성 기질을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진, JRW-0238, JRW-1404, JRW-1482, JRW-1667, JRW-1743, JRW-1744, 및 기타 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 발광성 기질 및 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란, 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트, 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된 중합체를 포함하는 조성물의 부분으로서 접합 패드에 가역적

으로 접합된다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 발광성 기질 및 자율발광을 감소시키는 물질, 예컨대, ATT(6-아자-2-티오티민), ATT의 유도체 또는 유사체, 티오뉴클레오사이드, 티오유레아 등을 포함하는 조성물의 일부이다.

[0102] 본 개시내용의 실시형태는 또한 적어도 하나의 검출 리셉터클(receptacle) 및 동결건조된 정제(동결건조케이크(lyocake))를 포함하는 용액상 검출 플랫폼을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 동결건조케이크는 표적 분석물 결합 요소, 및 서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 생물발광 폴리펩타이드; 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드; 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드; 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드; 또는 오플로포루스 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단 중 하나를 포함하는, 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0103] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 5의 생물발광 폴리펩타이드; 서열번호 9의 폴리펩타이드; 서열번호 10의 펩타이드; 서열번호 11의 펩타이드; 서열번호 13의 펩타이드; 서열번호 12의 폴리펩타이드; 서열번호 14의 펩타이드; 또는 오플로포루스 루시퍼라제로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단 중 하나를 포함한다.

[0104] 일부 실시형태에서, 동결건조케이크는 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 제1 표적 분석물 결합제; 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드를 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0105] 일부 실시형태에서, 동결건조케이크는 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드를 포함하는 제1 표적 분석물 결합제; 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드를 포함하는 제2 표적 분석물 결합제; 및 서열번호 12에 대해 적어도 60% 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0106] 일부 실시형태에서, 동결건조케이크는 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 제1 표적 분석물 결합제; 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0107] 일부 실시형태에서, 동결건조케이크는 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 5에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하는 생물발광 폴리펩타이드를 포함하는 제1 표적 분석물 결합제; 및 표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 폴리펩타이드로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0108] 일부 실시형태에서, 검출 플랫폼은 복수의 검출 리셉터클 및 별개의 표적 분석물 결합 요소를 포함하는 적어도 2개의 별개의 표적 분석물 결합제를 포함하는 96-웰 미량정량판을 포함한다.

[0109] 일부 실시형태에서, 동결건조케이크는 발광성 기질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진, JRW-0238, JRW-1404, JRW-1482, JRW-1667, JRW-1743, JRW-1744, 및 기타 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체로부터 선택된다.

[0110] 일부 실시형태에서, 동결건조케이크는 발광성 기질 및 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란, 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된 중합체를 포함한다.

[0111] 일부 실시형태에서, 동결건조케이크는 발광성 기질 및 자율발광을 감소시키는 물질, 예컨대, ATT(6-아자-2-티오티민), ATT의 유도체 또는 유사체, 티오뉴클레오사이드, 티오유레아 등을 포함한다.

[0112] 일부 실시형태에서, 검출 플랫폼은 적어도 하나의 샘플을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 대변, 뇌 척수액, 사이질액, 타액, 조직 샘플, 물 샘플, 토양 샘플, 식물 샘플, 식품 샘플, 음료 샘플, 오일 및 산업용 유체 샘플로부터 선택된다.

[0113] 본 개시내용의 실시형태는 또한 상기 기재한 측방유동 분석 시스템을 이용하여 샘플에서 분석물을 검출하는 방법을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 상기 방법은 샘플 패드에 샘플을 적용하는 단계, 샘플 패드에서 접합 패드까지, 이어서, 접합 패드에서 검출 영역까지, 그리고 분석막 상의 제어 영역까지의 샘플의 유동을 용이하게 하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물이 샘플에서 검출될 때, 제1 표적 분석물 결합제와 제2

표적 분석물 결합제와 표적 분석물은 적어도 하나의 검출 영역에서 분석물 검출 복합체를 형성한다.

[0114] 일부 실시형태에서, 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 대변, 뇌 척수액, 사이질액, 조직 및 타액으로부터 선택된 대상체로부터의 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 물 샘플, 토양 샘플, 식물 샘플, 식품 샘플, 음료 샘플, 오일 및 산업용 유체 샘플로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 샘플에서 표적 분석물을 검출하는 단계는 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 검출하는 것을 포함한다.

[0115] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 정량화하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 샘플을 얻은 대상체를 분석물의 검출에 기반하여 질환이 있는지 없는지를 진단하는 단계를 추가로 포함한다.

[0116] 본 개시내용의 실시형태는 또한 상기 기재한 고체상 검출 플랫폼을 이용하여 샘플에서 분석물을 검출하는 방법을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 상기 방법은 샘플을 검출 영역 및 제어 영역에 노출시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물이 샘플에서 검출될 때, 적어도 하나의 표적 분석물 결합제와 적어도 하나의 표적 분석물은 적어도 하나의 검출 영역에서 분석물 검출 복합체를 형성한다.

[0117] 일부 실시형태에서, 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 대변, 뇌 척수액, 사이질액, 조직 및 타액으로부터 선택된 대상체로부터의 샘플이다. 일부 실시형태에서, 샘플은 물 샘플, 토양 샘플, 식물 샘플, 식품 샘플, 음료 샘플, 오일 및 산업용 유체 샘플로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 샘플에서 표적 분석물을 검출하는 단계는 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 검출하는 것을 포함한다.

[0118] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 정량화하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 샘플을 얻은 대상체를 분석물의 검출에 기반하여 질환이 있는지 없는지를 진단하는 단계를 추가로 포함한다.

[0119] 본 개시내용의 실시형태는 또한 생물발광 분석에서 사용하기 위한 기질을 생성하는 방법을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 상기 방법은 기질 상에 용액을 적용하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용액은 표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분 또는 생물발광 복합체의 펩타이드 성분 중 하나를 포함하는, 적어도 하나의 표적 분석물 결합제를 함유한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 용액을 함유하는 기질을 건조시키는 단계를 포함한다.

[0120] 일부 실시형태에서, 상기 용액은 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제와 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성한다.

[0121] 일부 실시형태에서, 용액은 단백질 완충제 및 적어도 1종의 부형제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용액은 발광성 기질을 포함한다.

[0122] 일부 실시형태에서, 건조 용액을 포함하는 기질은 W-903 페이퍼, FTA 페이퍼, FTA Elute 페이퍼, FTA DMPK 페이퍼, Ahlstrom A-226 페이퍼, M-TFN 페이퍼, FTA 페이퍼, FP705 페이퍼, Bode DNA 수집 페이퍼, 나이트로셀룰로스 페이퍼, 나일론 페이퍼, 셀룰로스 페이퍼, Dacron 페이퍼, 면 페이퍼, 및 폴리에스터 페이퍼, 또는 이들의 조합물이다. 일부 실시형태에서, 기질은 플라스틱, 나일론, 금속 또는 이들의 조합물을 포함하는 메쉬이다.

[0123] 일부 실시형태에서, 용액을 함유하는 기질을 건조시키는 단계는 약 30℃ 내지 40℃의 온도에서 약 30분 내지 2시간의 시간 동안 건조시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용액을 함유하는 기질을 건조시키는 단계는 기질을 동결건조 및/또는 냉동시키는 것을 포함한다.

[0124] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 적어도 하나의 표적 분석물 결합제 및/또는 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분을 제1 기질 상에서 건조시키는 단계, 및 발광성 기질을 제2 기질 상에서 건조시키는 단계를 추가로 포함한다.

[0125] 이들 실시형태에 따르면, 생물발광 신호는 표적 분석물에 대한 용액을 함유하는 기질의 노출 시 생성되고, 일부 실시형태에서, 생물발광 신호는 표적 분석물의 농도에 비례한다.

[0126] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 표적 분석물 결합제 및/또는 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 기질 상에서 건조될 때 향상된 안정성을 나타낸다.

[0127] 본 개시내용의 실시형태는 발광성 기질, 표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분, 및 생물발광 복합체의 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는 표적 분석물 결합제를 포함하는 조성물을 포함한다.

이들 실시형태에 따르면, 표적 분석물 결합제와 생물발광 복합체의 상보성 폴리펩타이드 성분은 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성할 수 있다.

[0128] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 제2 표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 복합체의 제2 폴리펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 추가로 포함한다.

[0129] 일부 실시형태에서, 제1 표적 분석물 결합제 및 제2 표적 분석물 결합제는 동일한 표적 분석물의 별개의 부분에 결합한다.

[0130] 일부 실시형태에서, 생물발광 복합체의 제1 폴리펩타이드 성분 및 제2 폴리펩타이드 성분은 생물발광 복합체의 상보성 폴리펩타이드 성분에 결합하여 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성한다.

[0131] 일부 실시형태에서, 제1 폴리펩타이드 성분 및 제2 폴리펩타이드 성분은 할로알칸 기질과 공유 결합을 형성할 수 있는 변형된 데할로게나제에 연결된다.

[0132] 일부 실시형태에서, 제1 표적 분석물 결합 요소 및 제2 표적 분석물 결합 요소는 할로알칸 기질을 포함한다.

[0133] 일부 실시형태에서, 제1 표적 분석물 결합제 및 제2 표적 분석물 결합제의 제1 폴리펩타이드 성분 또는 제2 폴리펩타이드 성분은 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함한다.

[0134] 일부 실시형태에서, 상보성 폴리펩타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 또는 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함한다.

[0135] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합 요소는 항체, 다클론성 항체, 단클론성 항체, 재조합 항체, 항체 단편, 단백질 A, 단백질 A의 Ig 결합 도메인, 단백질 G, 단백질 G의 Ig 결합 도메인, 단백질 A/G, 단백질 A/G의 Ig 결합 도메인, 단백질 L, 단백질 L의 Ig 결합 도메인, 단백질 M, 단백질 M의 Ig 결합 도메인, 올리고뉴클레오타이드 프로브, 펩타이드 핵산, DARPin, 앱타머, 애피머, 단백질 도메인 및 정제된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0136] 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 항체이고, 제1 표적 분석물 결합제의 표적 분석물 결합 요소는 항체에 의해 인식되는 항원을 포함하며, 제2 표적 분석물 결합제의 표적 분석물 결합 요소는 Fc 결합 영역을 포함한다.

[0137] 일부 실시형태에서, 제1 표적 분석물 결합제 및/또는 제2 표적 분석물 결합제는 생물발광 복합체의 제1 폴리펩타이드 성분 및/또는 제2 폴리펩타이드 성분에 결합된 형광단을 추가로 포함한다.

[0138] 일부 실시형태에서, 조성물의 하나 이상의 성분은 표적 분석물을 검출하고/하거나 정량화하기 위해 용액에서 재구성될 때 생물발광 복합체를 형성할 수 있는 동결건조된 정제(동결건조케이크) 형태이다.

[0139] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 표적 분석물을 검출하고/하거나 정량화할 수 있는 용액상 검출 플랫폼을 포함한다.

[0140] 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드 성분 및 발광성 기질은 표적 분석물을 검출하고/하거나 정량화하기 위해 용액에서 재구성될 때 생물발광 복합체를 형성할 수 있는 동결건조 정제(동결건조 케이크) 형태이다.

[0141] 본 개시내용의 실시형태는 또한 상기 기재한 임의의 조성물을 표적 분석물을 포함하는 샘플과 조합하는 단계를 포함하는, 샘플에서 분석물을 검출하는 방법을 포함한다.

[0142] 일부 실시형태에서, 샘플에서 표적 분석물을 검출하는 단계는 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 검출하는 것을 포함한다.

[0143] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 정량화하는 단계를 더 포함한다.

[0144] 일부 실시형태에서, 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호는 분석물의 농도에 비례한다.

도면의 간단한 설명

[0145] 도 1은 본 개시내용의 일 실시형태에 따라 생물발광 복합체 형성에 기반하여 샘플에서 표적 분석물(들)을 검출하고/하거나 정량화하기 위한 측방유동 분석의 대표적인 개략적 다이어그램을 나타낸 도면.

도 2는 본 개시내용의 일 실시형태에 따라 생물발광 복합체 형성에 기반하여 샘플에서 표적 분석물을 검출하고/하거나 정량화하기 위한 고체상 검출 플랫폼의 대표적인 개략적 다이어그램을 나타낸 도면.

도 3은 생물발광 복합체의 성분이 고체 지지체 기질(예를 들어, 막)에 적용된 후에 검출 가능한 생물발광을 생성하고, 건조되고, 실온에서 저장된다는 것을 입증하는 대표적인 이미지를 나타낸 도면.

도 4는 생물발광 복합체가 막 및 페이퍼-기반 고체 지지체 기질에 적용된 후에 검출 가능한 생물발광을 생성한다는 것을 입증하는 대표적인 이미지를 나타낸 도면.

도 5는 생물발광 복합체 성분이 표적 분석물 검출을 위한 표적 분석물 결합제 상의 리포터로서 사용되는 능력을 입증하는 대표적인 분석 개략도(좌) 및 대표적인 그래프(우)를 나타낸 도면.

도 6은 표적 분석물 검출을 위한 표적 분석물 결합제 상의 리포터로서 생물발광 복합체의 성분을 이용하는 분석 플랫폼의 대표적인 도시를 나타낸 도면.

도 7A 내지 도 7E는 본 개시내용의 일 실시형태에 따라 표적 분석물 검출에 대한 표적 분석물 결합제 상의 리포터로서 생물발광 복합체 성분을 이용하는 분석 플랫폼의 대표적인 안정성 시험을 나타낸 도면(도 7A는 4℃에서; 도 7B는 25℃에서; 도 7C는 37℃에서; 도 7D는 NanoLuc가 첨가된 37℃에서; 도 7E는 HiBiT가 첨가된 4℃ 및 37℃에서임).

도 8A 내지 도 8B는 본 개시내용의 일 실시형태에 따라 표적 분석물 검출에 대한 표적 분석물 결합제 상의 리포터로서 생물발광 복합체 성분을 이용하는 분석 플랫폼 저장 조건의 대표적인 시험을 나타낸 도면(도 8A는 4℃ 및 25℃에서; 도 8B는 수크로스-기반 단백질 완충제에 의한 4℃ 및 25℃에서임).

도 9A 내지 도 9C는 복합체 샘플링 환경(도 9B에서는 전혈 및 도 9C에서는 혈청임)에서 생물발광 신호가 생성되어 표적 분석물 검출을 나타내는 고체상 분석 플랫폼(도 9A)으로부터의 대표적인 이미지를 나타낸 도면.

도 10A 내지 도 10B는 분석 완충제에 의한 재수화 후 Whatman 903 페이퍼 스팟으로부터 유래된 RLU 신호가 정량적으로(도 10A) 또는 정성적으로(도 10B) 측정될 수 있다는 것을 나타낸 도면.

도 11A 내지 도 11B는 고친화도 다이펩타이드인 Pep263이 생물발광 복합체를 형성하는 능력을 보여주는 대표적인 그래프를 나타낸 도면(Pep263은 NanoTrip 복합체의 β9 및 β10 가닥을 포함하는 펩타이드임; 예를 들어, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용되는 미국 특허 출원 일련번호 제16/439,565호(PCT/US2019/036844) 참조).

도 12는 iPhone(예를 들어, iPhone 6S)으로부터 또는 이미저(예를 들어, LAS4000)로부터의 표준 카메라를 이용하여 표준 미량정량판에 위치시킨 종이 펀치로부터의 생물발광의 정량적 평가를 입증하는 고체상 분석의 대표적인 결과를 도시한 도면.

도 13은 도 12에 도시된 동일한 고체상 분석의 정량적 분석을 나타내지만, 25℃에서 3일의 저장 시 루미노미터를 이용하여 발광이 검출된 도면.

도 14는 시간틀에 따라 시험한 모든 온도에서 실험 조건에서 모든 단백질의 안정성을 입증하는, 도 12 내지 도 13에 도시하는 바와 같은 동일한 고체상 분석의 정량적 시간 과정을 나타낸 도면.

도 15는 25℃ 및 60℃에서 두 완충제 조건 하에 수행한 가속화된 안정성 연구의 제0일에 수집한 대표적인 RLU 신호 동력학 결과를 나타낸 도면.

도 16은 도 15에서 정의한 접합 완충제 조건을 이용하여 위치시킨 단백질의 가속화된 안정성 연구에 대한 시간-과정 결과를 나타낸 도면.

도 17은 나이트로셀룰로스 막 상에서 건조시킨 NanoLuc로부터의 발광에 대한 완충제 영향의 비교를 나타낸 도면.

도 18은 20× SSC, 1% BSA, pH 7.0 및 10μM N205(생세포 기질; LCS)의 실행 완충제에서 수행한 측방유동 분석에 대한 막 차단 및 수크로스 전처리 효과를 나타낸 도면.

도 19는 0.01M PBS, 1% BSA, pH 7.0 및 10μM 침투성 세포 기질(PCS)의 실행 완충제에서 수행한 측방유동 분석에 대한 막 차단 및 수크로스 전처리 효과를 나타낸 도면.

도 20은 5× LCS 희석 완충제 + 5× LCS(PBS에서 1×로 희석시킴)의 실행 완충제에서 수행한 측방유동에 대한 막 차단 및 수크로스 전처리 효과를 나타낸 도면.

도 21은 측방유동 분석에서 생물발광 시약 흡수 및 모세관 작용에 대한 막 특성 효과를 나타낸 도면.

도 22A 내지 도 22B는 나이트로셀룰로스(좌) 및 Whatman 등급 541(우) 페이퍼 상의 NanoBiT/HiBiT 상보성으로부터의 생물발광 신호(도 22A), 및 총 노출 시간에 걸쳐 촬영한 대응하는 영상으로부터의 편집 이미지(도 22B)를 나타낸 도면.

도 23은 Whatman 903 페이퍼 상의 NanoBiT/HiBiT 상보성으로부터의 생물발광 신호를 나타내며, 20분에 추가적인 기질 및 액체의 스파이크가 있다.

도 24는 Whatman 903 페이퍼 상의 NanoBiT/HiBiT 상보성으로부터의 생물발광 신호를 나타낸다.

도 25A 내지 도 25C는 BSA와 함께 제조된(도 25B) 또는 BSA 없이 제조된(도 25A) Whatman 903 페이퍼에서 LgTrip과 기질의 다이펩타이드에 의한 재구성으로부터 초래된 생물발광 신호를 나타내고; 도 25C는 도 25B에서 시험한 각 농도에 대해 얻은 최대 RLU 신호를 나타낸다.

도 26A 내지 도 26B는 다이펩타이드의 적정과 함께 동결건조케이크로부터의 LgTrip 및 기질에 의해 재구성으로부터 초래된 생물발광 신호(도 26A)를 나타내고; 도 26B는 도 26A에서 시험한 각 농도에 대해 얻은 최대 RLU 신호를 나타낸 도면.

도 27은 건조된 LgTrip 및 기질에 첨가된 다이펩타이드, 또는 건조된 LgTrip 및 기질에 첨가된 NanoLuc에 의한 재구성으로부터 생성되는 3가지 상이한 고체상 물질(Whatman 903, Ahlstrom 237, 및 Ahlstrom 6613H)에서의 생물발광 신호를 나타낸 도면.

도 28은 Lg/Trip/기질을 함유하는 Whatman 903 스팟으로부터 생성되고 25일에 걸쳐 주위 조건 하에 저장된 생물발광 신호를 나타내며; 스팟은 PBS에서 1nM 다이펩타이드에 노출된 도면.

도 29A 내지 도 29C는 다양한 단백질 완충제 제형과 함께 Whatman 903 페이퍼에서 건조되고 푸리마진에 의해 재구성된 NanoLuc(도 29A), LgBiT(도 29B) 및 LgTrip(도 29C)에 대한 생물발광 신호(RLU)를 나타낸 도면.

도 30A 내지 도 30C는 도 29에 나타낸 바와 같이, 다양한 단백질 완충제 제형과 함께 Whatman 903 페이퍼에서 건조되고 푸리마진에 의해 재구성된 NanoLuc(도 30A), LgBiT(도 30B), 및 LgTrip(도 30C)에 대한 생물발광 신호(B_{max})를 나타낸 도면.

도 31A 내지 도 31B는 도 29에 나타낸 바와 같이, 다양한 단백질 완충제 제형과 함께 Whatman 903 페이퍼에서 건조되고 푸리마진에 의해 재구성된 LgBiT(도 31A) 및 LgTrip(도 31B)에 대한 생물발광 배경 수준을 나타낸 도면.

도 32A 내지 도 32F는 60℃에서 6일의 저장 후 다양한 단백질 완충제 제형과 함께 Whatman 903 페이퍼에서 건조되고 푸리마진에 의해 재구성된 NanoLuc(도 32A 및 도 32D), LgBiT(도 32B 및 도 32E), 및 LgTrip(도 32C 및 도 32F)에 대한 푸리마진에 의한 재구성(도 32A 내지 도 32C; 도 32D 내지 도 32F에서 B_{max}) 후 생물발광 신호(RLU 신호 동력학)를 나타낸 도면.

도 33은 큐벳, 시험관, 대용량 보틀, 스냅 시험 유형 분석 등을 포함하는 몇 가지 유형의 분석 형식을 지원하는 분석물 검출 시험을 수행하기 위해 모든 필요한 시약을 함유하는 일체형(all-in-one) 동결건조된 케이크("동결건조케이크") 또는 정제의 대표적인 실시형태를 포함하는 도면.

도 34는 총 노출 시간에 걸쳐 촬영한 영상에 대응하는 편집 이미지로부터 NanoLuc를 함유하는 측방유동 스트립을 가로지르는 기질 움직임으로부터의 생물발광 신호를 도시한 도면.

도 35는 총 노출 시간에 걸쳐 촬영한 영상에 대응하는 편집 이미지로부터 측방유동 스트립을 가로지르는 NanoLuc 움직임으로부터의 생물발광 신호를 도시한 도면.

도 36은 (예를 들어, 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 미국 특허 출원 일련번호 제16/698,143호(PCT/US2019/063652)에 기재되는, 예를 들어, 설포-SE 표지를 통해) 본 명세서에 기재된 물질 및 방법에 따라 경쟁 결합 분석에서 사용될 수 있는 바이오틴/스트렙타비딘 결합을 통해, 할로태그(HaloTag) 결합을 통해, 또는 간접적으로 푸모니신 B1(fumonisin B1)을 펩타이드 태그(예를 들어, 서열번호 10을 포함)에 테더링함으로써 생성된 다양한 트레이서(tracer)를 나타낸 도면.

도 37은 다양한 농도의 비표지 푸모니신 B1이 생물발광 복합체를 붕괴시키고, 감소된 발광 및 샘플에서 푸모니

신 B1의 양을 검출/정량화하는 능력을 초래하는 예시적인 경쟁적 결합 분석을 나타낸 도면.

도 38A 내지 도 38B는 PBS에서 다이펩타이드로 재구성될 때(도 38A) LgBiT 및 기질을 함유하는 동결건조 케이크로부터 생성된 생물발광 신호를 나타내고; 도 38B는 도 38A에서 시험한 각 농도에 대해 얻은 최대 RLU 신호를 나타낸 도면.

도 39는 기질 유무와 상관없이 표준 96-웰 플레이트에 직접 동결건조된 LgBiT 또는 LgTrip 3546의 재구성으로부터 생성된 생물발광 신호를 나타내며; 재구성은 기질 유무와 상관없이 PBS에서 다이펩타이드에 의해 수행된다는 것을 나타낸 도면.

도 40A 내지 도 40C는 PBS에서 다양한 농도의 표적 분석물에 의한 재구성 후 Whatman 903 페이퍼 스팟(도 40A 내지 도 40B)에서 그리고 동결건조케이크 형식(도 40C)에서 LgBiT-단백질 G, SmBiT-TNFα, 및 기질의 상보성으로부터 초래된 생물발광 신호를 나타낸 도면.

도 41A 내지 도 41C는 PBS에서 다양한 농도의 표적 분석물에 의한 재구성 후 Whatman 903 페이퍼 스팟(도 41A)에서 그리고 동결건조케이크 형식(도 41B 내지 도 41C)에서 LgTrip, SmTrip9-단백질 G, HiBiT-TNFα 및 기질의 상보성으로부터 초래된 생물발광 신호를 나타낸 도면.

도 42A 내지 도 42E는 기질을 포함하지 않는 형태로 건조된 생물발광 복합체의 상보성으로부터 초래된 생물발광 신호를 나타내며(도 42B 내지 도 42C: 메쉬-기반 동결건조케이크; 도 42D 내지 도 42E: 메쉬-기반 필름); 기질은 분석물의 존재 하에 생물발광 신호를 생성하기 위해 별도로 첨가된다.

도 43은 4가지 상이한 푸리마진 기질 제형의 동결건조된 케이크 형성 및 비색 pH를 나타낸 도면.

도 44는 정제된 NanoLuc(Nluc) 효소의 존재 하에 다양한 푸리마진(Fz) 기질 형성의 동력학 활성 성능을 나타낸 도면.

도 45는 일수로 표시된 시간 동안 60℃에서 저장된 푸리마진 기질 형성의 활성 성능을 나타낸 도면.

도 46A 내지 도 46B는 0.01% BSA를 함유하는 PBS, pH 7.0에서 재구성 후 남아있는 절대 푸리마진 농도에 대해 HPLC에 의해 분석한 바와 같은 주위 온도(도 46A) 또는 60℃(도 46B)에서 유지된 다양한 푸리마진 기질 제형의 시간(일수)에 따른 열적 안정성을 나타낸 도면.

도 47은 액체 안정성을 나타내는 HPLC에 의해 분석되는 바와 같이 물에서 12일의 재구성 후에 다양한 푸리마진 기질 제형에 대해 남아있는 푸리마진의 양을 나타낸 도면.

도 48은 분석물 인터류킨-6(IL-6)에 대해 균질 삼중 면역분석의 개략적 표현을 나타낸 도면.

도 49는 삼중-할로태그 융합 단백질에 의한 항체 표지의 SDS-PAGE 겔의 예를 나타낸 도면. SmTrip9 또는 SmTrip10의 변이체는 할로태그에 융합되고, 발현되고, 정제되고, 마우스 항-인간 IL-6 항체를 표지하는 데 사용되었다.

도 50A 내지 도 50B는 IL-6의 유무와 상관없이 용액-기반 균질 삼중 IL-6 면역분석의 신호 동력학을 나타낸 도면(도 50A에서 미가공 RLU, 및 도 50B에서 배수 반응).

도 51A 내지 도 51B는 용액-기반 균질 IL-6 삼중 면역분석에 대한 재조합 인간 IL-6의 용량 반응 곡선을 나타낸 도면(도 51A에서 log 그래프; 도 51B에서 선형 그래프).

도 52A 내지 도 52C는 일수로 표시된 시간 동안 주위 온도에서 저장한 후에 재구성 후 푸리마진이 없는(Fz; 도 52B) 그리고 푸리마진이 있는(Fz; 도 52C) 다양한 제형화된, 단일 시약 동결건조 케이크의 동결건조된 케이크 생성물(도 52A; #1 및 #2) 및 IL-6 면역분석 성능 및 보관 안정성을 나타낸다.

도 53A 내지 도 53B는 주위 저장 시 90일 동안 저장한 제형화된, 동결건조 단일-시약 IL-6 삼중 면역분석의 케이크 외관(도 53A) 및 성능(도 53B) 및 저장-안정성을 나타낸 도면.

도 54는 재구성 후 단일 시약, 동결건조된 삼중 IL-6 면역분석의 신호 동력학을 나타낸 도면.

도 55는 복합체 인간 매트릭스를 이용하는 동결건조 단일 시약 IL-6 면역분석의 양립 가능성을 나타낸 도면.

도 56A 내지 도 56B는 사전충전된 96-웰 미량정량판에서 동결건조된 단일 시약, IL-6 삼중 면역분석(도 56A) 및 재구성 후 동결건조된, 단일 시약, IL-6 삼중 면역분석 검정 플레이트를 이용하는 rhIL-6 용량 반응 곡선(도 56B)을 나타낸 도면.

도 57A 내지 도 57B는 단일 제형 부형제(도 57A)에서 그리고 다양한 제형화된 용액(도 57B)에서 용액-기반 IL-6 삼중 면역분석의 분석 성능을 나타낸 도면.

도 58은 모델 분석물 심장 트로포닌 I에 대한 균질 삼중 면역분석의 개략적 표현을 나타낸 도면.

도 59A 내지 도 59B는 미가공 RLU(도 59A) 및 배경에 대한 신호(도 59B)에서 재조합 인간 심장 트로포닌 I를 이용하는 용액-기반, 균질 심장 트로포닌 I 삼중 면역분석에 대한 용량 반응 곡선을 나타낸 도면.

도 60은 PBS 또는 일반적 혈청 희석제에서 희석시킨 10% 정상 풀링 인간 혈청에서 0.01% BSA에 의한 재구성 후 단일-시약, 제형화, 동결건조된 트로포닌 심장 I 삼중 면역분석의 미가공 RLU에서의 분석 성능을 나타낸 도면.

도 61A 내지 도 61B는 PBS(도 61A)에서 그리고 일반적 혈청 희석제(도 61B)에서 분석 완충제 0.01% BSA를 이용할 때 인간 혈청의 존재 하에서 용액-기반, 균질 IL-6 삼중 면역분석 배경 신호의 미가공 RLU 결과를 나타낸 도면.

도 62A 내지 도 62B는 PBS(도 62A)에서 그리고 일반적 혈청 희석제(도 62B)에서 분석 완충제 0.01% BSA를 이용할 때 인간 혈청의 존재 하에서 50ng/㎖의 rhIL-6의 존재 하에 용액-기반, 균질 IL-6 삼중 면역분석의 미가공 Bmax RLU 결과를 나타낸 도면.

도 63A 내지 도 63D는 분석 완충제로서 PBS 중 0.01% BSA 또는 일반적 혈청 희석제 및 NanoGlo(Promega 카탈로그 번호 N113)(도 63C 및 도 63D) 또는 생세포(Promega 카탈로그 번호 N205) 기질(도 63A 및 도 63B)에서 실행할 때 증가된 양의 정상 풀링 인간 혈청(도 63A 및 도 63C) 또는 정상 풀링 인간 혈장(도 63B 및 도 63D)과 함께 50ng/㎖의 rhIL-6의 존재 또는 부재 하에 용액-기반, 균질 IL-6 삼중 면역분석의 배경 결과에 대한 신호를 나타낸 도면.

도 64는 증가된 양의 정상, 풀링 인간 혈청 및 분석 완충제로서 일반적 혈청 희석제를 이용할 때 내인성 IgG가 고갈된 풀링된 인간 혈청과 함께 50ng/㎖의 rhIL-6의 존재 또는 부재 하에 용액-기반, 균질 IL-6 삼중 면역분석의 신호 대 배경 결과를 나타낸 도면.

도 65A 내지 도 65C는 VeriChem matrix plus 화학 참조 키트에 제공된 증가된 양의 인간 혈액 화학 패널 성분과 함께 50ng/㎖의 rhIL-6의 존재 또는 부재 하에 용액-기반, 균질 IL-6 삼중 면역분석에 대한 배경 RLU(도 65A), Bmax RLU(도 65B), 및 배경에 대해 얻어진 신호(도 65C)의 결과를 나타낸 도면.

도 66A 내지 도 66C는 증가된 양의 풀링된 정상 인간 소변 및 NanoGlo(Promega 카탈로그 번호 N113) 또는 생세포(Promega 카탈로그 번호 N205) 기질과 함께 50ng/㎖의 rhIL-6의 존재 또는 부재 하에 용액-기반, 균질 IL-6 삼중 면역분석에 대한 배경 RLU(도 66A), Bmax RLU(도 66B), 및 배경에 대해 얻어진 신호(도 66C)의 결과를 나타낸 도면.

도 67A 내지 도 67C는 정제된 NanoLuc 효소(Nluc)와 함께 시험된 재구성된 동결건조 제형화된 푸리마진의 미가공 RLU 활성 분석 반응(도 67A), 정제된 다이펩타이드(서열번호 14)와 함께 시험된 제형화된 LgTrip 폴리펩타이드(서열번호 12)(도 67B), 및 동결건조 바이알의 열 안정성을 분석하는 조합된 정제 다이펩타이드(서열번호 14)와 함께 시험된 제형화된 푸리마진 및 LgTrip 폴리펩타이드(서열번호 12)(도 67C)를 나타낸 도면.

도 68은 3가지 항-TNFα 생물제제(Remicade, Enbrel 및 Humira)에 대한 균질 삼중 면역분석의 개략적 표현을 나타낸 도면.

도 69A 내지 도 69C는 항-TNFα 생물제제 Remicade, Humira, 및 Enbrel을 정량화하는 용액-기반, 균질 삼중(LgTrip 3546 + SmTrip9 pep521 + SmTrip10) 면역분석의 미가공 RLU에서의 분석 성능을 나타낸 도면.

도 70A 내지 도 70B는 NanoTrip(삼중-NanoLuc; 도 70A) 및 NanoBiT(도 70B)를 이용하는 Remicade의 검출을 위한 재구성 제형화된, 동결건조 단일-시약 면역분석의 미가공 RLU로서 나타낸 동력학 분석 성능을 나타낸 도면.

도 71은 Remicade의 검출에 대한 단일-시약, 동결건조 NanoBiT("Bits") 및 NanoTrip("Trips;" 삼중 NanoLuc) 면역분석 시스템의 주위 온도에서 열 안정성을 나타낸 도면. 동결건조케이크를 100nM Remicade의 부재 또는 존재 하에 나타낸 시점에 재구성하였고, 얻어진 미가공 RLU를 분석하였다.

도 72A 내지 도 72D는 제형화된 성분이 분석에서 사용 전 2개의 별개의 케이크로 분리된 Remicade를 검출하기 위해 NanoBiT 시스템을 이용하는 대표적인 결과를 나타낸 도면:(도 72A) 2가지 별개의, 동결건조 성분의 이미지로서, 하나는 LgBiT-TNFα 융합 단백질 및 푸리마진을 함유하고(황색), 다른 하나는 SmBiT-단백질 G 융합 단백

질을 함유함(백색);(도 72B) 도 72A에서 두 동결건조 성분을 수동으로 조합한 후의 이미지;(도 72C) 재구성된 동결건조 성분의 이미지; 및 (D) 증가된 양의 Remicade의 존재 하에 얻어진 동력학 생물발광 RLU 신호.

도 73은 이중-동결건조 NanoTrip 면역분석 시스템을 이용하여 증가된 양의 Remicade의 존재 하에 생성된 얻어진 동력학 생물발광 RLU 신호를 나타내며, 이에 의해 TNFα + 푸리마진 및 단백질 G 융합 단백질이 제형화되고, 별개로 동결건조되고, 이어서, 재구성 전에 조합된 것을 나타낸 도면.

도 74는 항-EGFR 생물제제(예를 들어, 파니투무맙)의 검출을 위한 균질한, NanoTrip(삼중 NanoLuc), 세포기반 면역분석 시스템의 개략적 표현을 나타낸 도면.

도 75는 항-EGFR 생물제제에 대한 균질한, 세포-기반 NanoTrip 면역분석 시스템을 이용하는 파니투무맙 용량 반응 곡선을 나타낸 도면.

도 76은 단백질 G에 융합된 SmTrip9(서열번호 13)의 상이한 변이체를 시험하는 항-EGFR 생물제제에 대한 균질한, 세포-기반 NanoTrip 면역분석 시스템을 이용하는 파니투무맙 용량 반응 곡선을 나타낸 도면.

도 77A 내지 도 77B는 단백질 G에 융합된 SmTrip9(서열번호 13)의 상이한 변이체를 시험하는 항--TNFα 생물제제에 대해 균질한, 용액-기반 NanoTrip 면역분석 시스템을 이용하는 Remicade 용량 반응 곡선(도 77A), 및 항-TNFα 생물제제에 대해 동결건조된 NanoTrip 면역분석 시스템을 이용하는 Remicade 용량 반응 곡선(도 77B)을 나타낸 도면.

도 78은 반응 펩타이드(예를 들어, 서열번호 18)로 직접 표지된 항체를 이용하는 삼중 IL-6 면역분석 시스템의 개략적 표현을 나타낸 도면.

도 79A 내지 도 79C는 직접-표지된 항체 접합체의 변성 SDS-PAGE 겔 분석을 나타낸 도면.

도 80은 반응성 펩타이드 HW-0984(서열번호 20), HW-1010(서열번호 24) 및 HW-0977(서열번호 18)로 직접 표지된 항-IL-6 항체쌍의 존재 하에 IL-6 적정으로부터의 미가공 RLU 출력을 나타낸 도면.

도 81은 반응성 펩타이드 HW-0984(서열번호 20) 및 HW-1053(서열번호 19)으로 직접 표지된 항-IL-6 항체쌍의 존재 하에 IL-6 적정으로부터의 미가공 RLU 출력을 나타낸 도면.

도 82는 반응성 펩타이드 HW-1042(서열번호 20), HW-1050(서열번호 27), HW-1052(서열번호 25), HW-1043(서열번호 24) 및 HW-1055(서열번호 25)로 표지된 항-IL-6 항체쌍의 존재 하에 IL-6 적정으로부터의 미가공 RLU 출력을 나타낸 도면.

도 83은 반응성 펩타이드 HW-0977(서열번호 18), HW-0984(서열번호 20), HW-1010(서열번호 24), HW-1042(서열번호 20), HW-1050(서열번호 27), HW-1052(서열번호 25), HW-1053(서열번호 19), HW-1043(서열번호 24) 및 HW-1055(서열번호 25)로 직접 표지된 개개 항-IL-6 항체의 존재 하에 IL-6 적정으로부터의 미가공 RLU 출력을 나타낸 도면.

도 84는 LgTrip 5146(서열번호 451) 및 반응성 펩타이드 HW-1050(서열번호 27), HW-1043(서열번호 24) 및 HW-0977(서열번호 18)로 표지된 항-IL-6 항체쌍의 존재 하에 IL-6 적정으로부터의 미가공 RLU 출력을 나타낸 도면.

도 85는 반응성 펩타이드 함유 형광단으로 직접 표지된 항체를 이용하여, 루시퍼라제와 표지된 항체 사이에서 BRET를 가능하게 하는 삼중 IL-6 면역분석 모델의 개략적 표현을 나타낸 도면.

도 86은 표지된 항-IL-6 항체에 대한 보완된 삼중 루시퍼라제와 형광단 사이의 IL-6 유도된 BRET를 나타낸 도면.

도 87A 내지 도 87C는 복합체 매트릭스에서 발광성 기질 N113 Fz(도 87A), JRW-1404(도 87B) 및 JRW-1482(도 87C)로부터 유래된 발광을 나타낸 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0146] 본 개시내용의 실시형태는 샘플에서 분석물 또는 분석물들의 검출을 위한 시스템 및 방법을 제공한다. 특히, 본 개시내용은 표적 분석물의 존재, 부재 또는 양과 상관관계가 있는 생물발광 신호를 생성할 수 있는 기질, 펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드를 포함하는 생물발광 복합체를 이용하여 표적 분석물을 검출 및/또는 정량화하기 위한 조성물, 분석 및 방법을 제공한다.

[0147] 가장 빠른 진단적 생물검정은 면역학적 원칙에 기반한다. 본 개시내용의 일부 실시형태는 이점 중에서 넓은 선

형 범위 및 극도로 낮은 배경을 포함하는 생물발광의 이점과 면역분석 기반 개념을 조합한다. 그러나, 이들 이점에도 불구하고, 현장진단 생물발광-기반 면역분석은 아직 상업적으로 입수 가능하지 않다. 이에 대한 일부 이유는 다수의 현재 이용 가능한 루시퍼라제가 낮은 신호를 갖고, 이는 면역분석에서의 이들의 유용성을 본질적으로 제한한다는 것이다. 추가적으로, 생물발광 신호 출력이 조건적이도록 구성될 때(예를 들어, 상보성 또는 생물발광 공명 에너지 전달(BRET)을 통해), 신호는 더욱 더 감소될 수 있다. 다수의 현재 이용 가능한 루시퍼라제는 또한 특정 분석 조건, 예컨대, 고온, 최적이 아닌 완충제 조성 및 복합 샘플 기질에 대해 낮은 공차 또는 민감도를 갖고, 따라서, 현장진단 장치와 양립 가능하게 되는 전문화된 화학이 필요하다.

[0148] 본 개시내용의 실시형태는 또한 본 출원까지 선행기술에서 개발 또는 기재되지 않은 분석물 검출에 대한 "일체형" 분석 형식에 대한 필요를 다룬다. 예를 들어, 문헌[Tenda, K. *et al.* (*Angew. Chem. Int. Ed.* 57, 15369-15373 (2018))]은 기질 및 생물발광 성분이 단일-형식 시스템에 함께 포함된 것보다는 페이퍼의 별개의 부분 상에서 건조되는 페이퍼 장치를 개시한다. 추가적으로, 문헌[Yu, Q. et al. (*Science* 361, 1122-1126 (2018))]은 생물발광 성분이 함께 건조될 수 있지만, 기질은 관심 대상의 분석물과 별개로 혼합되고, 후속적으로, 단일 형식 시스템에서 기질 및 생물발광 성분을 건조시키기보다는 페이퍼에 첨가된다는 것을 개시한다. 본 명세서에 추가로 기재하는 바와 같이, 본 개시내용의 실시형태는 단일-형식(예를 들어, "일체형") 시스템에 생물발광 검출 복합체(관심 대상의 분석물을 제외함)의 모든 필수 성분을 포함하는 방법, 조성물 및 시스템을 제공한다. 이는 별개의 형식/용액에 필수 생물발광 성분 중 적어도 하나를 포함하는 현재 이용 가능한 시스템과는 대조적이다. 따라서, 본 개시내용의 실시형태는 현재 이용 가능한 생물발광 분석물 검출 시스템 이상으로 놀랍고 예상치 못한 이점을 제공한다.

[0149] 전형적인 면역분석 시약의 사용으로 반드시 제한되지 않는 생물발광 기반 현장진단 면역분석 플랫폼에 대한 필요를 다루기 위해, 본 개시내용의 실시형태는 둘 이상의 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 성분으로부터 생물발광 복합체의 조립을 위한 조성물 및 방법을 포함하는, NanoLuc® 생물발광 플랫폼의 사용을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 성분은 이미 존재하는 단백질의 단편은 아니며(예를 들어, 공지된 폴리펩타이드 서열의 상보성 하위서열이 아님), 본 명세서에 추가로 기재되는 바와 같이 구조적 상보성을 통해 생물발광 활성을 부여한다(예를 들어, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용되는 WO/2014/151736(국제특허 출원 PCT/US2014/026354) 및 미국 특허 출원 일련번호 제16/439,565호(PCT/US2019/036844) 참조). 일부 실시형태에서, 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 성분은 상보성의 부재 하에 비-발광성이고/이거나 상보성은 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분의 생물발광을 향상시킨다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 결합제가 이들의 표적 분석물에 결합하는 능력을 포함하지 않고 본 명세서에 기재된 생물발광 목합체의 다양한 성분으로 표지된다. 본 개시내용의 생물발광 복합체의 성분은 현재 이용 가능한 현장진단 장치 및 시스템, 예컨대, 측방유동 장치, 페이퍼-기반 스팟 검사, 딥스틱 검사, 랩온어칩(lab-on-a-chip), 미소유체 장치, 사전 충전된 96-웰 미량정량판 등과 양립 가능하도록 구성된다.

[0150] 예를 들어, 본 개시내용의 실시형태는 NanoLuc®-기반 기술(예를 들어, NanoBiT, NanoTrip, Nano-Glo(예를 들어, NANOGLO 생세포 기질 또는 NANOGLO LCS(Promega 카탈로그 번호 N205 및 N113)), NanoBRET 등)를 플라스틱, 기질 및 다양한 조성의 막을 포함하는 고체상 분석 또는 장치에 함입시킬 수 있는 표적 분석물 검출 분석에 포함시키고/시키거나 다른 분석 형식, 예컨대, 용액상 분석을 위한 동결건조 케이크 또는 정제에서 사용되며, 이들 모두는 복합체 샘플링 환경(예를 들어, 혈액 성분, 식품 매트릭스, 토양 샘플, 대변, 소변, 물 및 기타 인간 및 동물 생물학적 샘플)에서조차 신뢰할 수 있게 작용한다. 일부 실시형태에서, NanoLuc®-기반 리포터 시스템은 측방유동 분석(LFA) 기술, 페이퍼 스팟 검사 및 유사한 장치에 포함된다. LFA는 항체, 박테리아 및 바이러스 항원, 대사물질, 단백질 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 표적 분석물을 측정하기 위해 사용되는 통상적으로 이용되는 현장진단 기술이다. 도 1에서 입증되는 바와 같이, LFA는 현장진단에서 항-바이러스 항체를 검출하기 위해 다중화 바이러스 감염 검출 분석을 제공하도록 NanoLuc®-기반 리포터 기술과 조합될 수 있다. 지카(Zika) 노출을 검출하는데 유일하게 현재 이용 가능한, 승인된 긴급 사용 면역분석은 혈액 샘플에서 항-지카 IgM의 존재를 검출하는 전통적인 플레이트 기반, 다단계 샌드위치 ELISA이다. 이 시스템과 대조적으로, NanoLuc®-기반 생물발광 리포터 플랫폼의 다중화 능력은 항체가 동일 바이러스의 다중의 상이한 에피토프를 인식하든, 또는 이들이 하나 초과의 바이러스 상에서 다중의 상이한 에피토프를 인식하든, 샘플 내 다중 항체의 빠른 검출을 가능하게 한다. 생물발광을 이용하여 빠르고 민감하게 바이러스 감염을 검출하고 확인하는 능력은 치료 결정을 도울 것이다. 항체 및 항원에 추가로, 본 명세서에 기재된 생물발광 복합체의 성분 펩타이드의 작은 크기는 대안의 결합제 및 물질, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, DARPin, 앱타머, 올리고뉴클레오타이드 프로브, 펩타이드 핵산(PNA) 및 잠금 핵산(locked nucleic assay: LNA)을 이용하여 다수의 다른 표적 분석

물의 검출을 가능하게 한다.

[0151] 본 부문 및 본 명세서의 전체 개시내용에서 사용되는 바와 같은 부문 표제는 단지 조직화 목적을 위한 것이며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0152] **1.정의**

[0153] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 상충되는 경우에, 정의를 포함하는 본 문서로 조절할 것이다. 바람직한 방법 및 물질을 이하에 기재하지만, 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동일한 방법 및 물질이 본 개시내용의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다. 본 명세서에 개시된 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시적이며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0154] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "포함하다(comprise(s))", "포함하다(include(s))", "갖는(having)", "갖다", "할 수 있다", "함유하다(contain(s))" 및 이의 변형은 추가적인 작용 또는 구조의 가능성을 불가능하게 하는 것이 아닌 제약을 두지 않은 전통적인 어구, 용어 또는 단어인 것으로 의도된다. 문맥에서 달리 표시되지 않는 한 단수 형태는 복수의 대상을 포함한다. 본 명세서의 다수의 실시형태는 개방적인 "포함하는" 용어를 이용하여 기재된다. 이러한 실시형태는 다수의 폐쇄적인 "이루어진" 및/또는 "본질적으로 이루어진" 실시형태를 포함하며, 이들은 대안적으로 이러한 언어를 이용하여 청구되거나 기재될 수 있다. 본 개시내용은 또한 명확하게 제시되든 아니든, 본 명세서에 제시된 실시형태 또는 요소를 "포함하고", "이루어진" 그리고 "본질적으로 이루어진" 다른 실시형태를 상정한다.

[0155] 본 명세서의 수치적 범위의 열거에 대해, 동일한 정확도 사이에 있는 각각의 개재 값은 명확하게 상정된다. 예를 들어, 6 내지 9의 범위에 대해, 6 및 9에 추가로 숫자 7 및 8이 상정되며, 6.0 내지 7.0의 범위에 대해, 숫자 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9 및 7.0이 명확하게 상정된다.

[0156] "생물발광"은 효소, 단백질, 단백질 복합체 또는 다른 생체분자(예를 들어, 생물발광 복합체)에 의해 촉매되거나 또는 이들에 의해 가능하게 되는 화학적 반응에 의한 광의 생성 및 방출을 지칭한다. 전형적인 실시형태에서, 생물발광 독립체(예를 들어, 생물발광 단백질 또는 생물발광 복합체)에 대한 기질은 생물발광 독립체에 의해 안정하지 않은 형태로 전환되며; 기질은 후속적으로 광을 방출한다.

[0157] "상보성"은 혼성화하거나, 이량체화하거나, 또는 달라 서로 복합체를 형성할 수 있는 둘 이상의 구조적 요소(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드, 핵산, 소분자 등)의 특징을 지칭한다. 예를 들어, "상보성 펩타이드 및 폴리펩타이드"는 합쳐져서 복합체를 형성할 수 있다. 상보성 요소는 (예를 들어, 상호작용 요소로부터) 복합체를 형성하기 위해, 예를 들어, 상보성에 적절한 입체구조에 요소를 위치시키는 것, 상보성 요소를 공동국소화하는 것, 상보성을 위한 상호작용 에너지를 낮추는 것 등을 위해 도움이 필요할 수 있다.

[0158] "복합체"는 서로 직접적 및/또는 간접적으로 접촉되는 분자(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드 등)의 집합체 또는 덩어리를 지칭한다. 일 양상에서, "접촉하다" 또는 더 구체적으로는 "직접 접촉하다"는 끌어당기는 비공유적 상호작용, 예컨대, 반데르 발스힘, 수소 결합, 이온 및 소수성 상호작용 등이 분자 상호작용을 지배하도록 둘 이상의 분자가 충분히 가까운 것을 의미한다. 이러한 양상에서, 분자의 복합체(예를 들어, 펩타이드 및 폴리펩타이드)는 (예를 들어, 이의 성분 분자의 비-응집, 또는 비복합체화 상태와 비교하여) 복합체가 열역학적으로 선호되는 분석 조건 하에 형성된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "복합체"는 달리 기재되지 않는 한, 둘 이상의 분자(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 이들의 조합)의 집합체를 지칭한다.

[0159] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 항체의 "유도체"는 진짜 또는 모 항체와 비교할 때 아미노산 서열에 대해 하나 이상의 변형을 갖고 변형된 도메인 구조를 나타내는 항체를 지칭할 수 있다. 유도체는 천연 항체뿐만 아니라 특이성을 갖는 표적(항원)에 결합할 수 있는 아미노산 서열에서 발견되는 전형적인 도메인 입체배치를 여전히 채택할 수 있다. 항체 유도체의 전형적인 예는 다른 폴리펩타이드에 결합된 항체, 재배열된 항체 도메인 또는 항체의 단편이다. 유도체는 또한 적어도 하나의 추가적인 화합물, 예컨대, 공유 또는 비공유 결합에 의해 연결되는 단백질 도메인을 포함한다. 연결은 당업계에 공지된 방법에 따라 유전자 융합에 기반할 수 있다. 항체를 포함하는 융합 단백질에 존재하는 추가적인 도메인은 바람직하게는 가요성 링커, 유리하게는 펩타이드 링커에 의해 연결될 수 있되, 상기 펩타이드 링커는 추가 단백질 도메인의 C-말단 단부와 항체의 N-말단 단부 사이 또는 그 반대의 경우에 거리 사이에 걸치는 데 충분한 길이의 복수, 친수성, 펩타이드-결합 아미노산을 포함한다. 항체는, 예를 들어, 고체 지지체, 생물학적으로 활성인 물질(예를 들어, 사이토카인 또는 성장 호르몬), 화학적

제제, 펩타이드, 단백질 또는 약물에 대한 생물학적 활성 또는 선택적 결합에 적합한 입체구조를 갖는 효과기 분자에 연결될 수 있다.

[0160] "단편"은 보다 큰 전체 독립체(예를 들어, 단백질, 폴리펩타이드, 효소 등), 또는 동일한 서열을 갖도록 제조된 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 절개 또는 "단편화"로부터 초래되는 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 지칭한다. 따라서, 단편은 이것이 만들어지고/지거나 설계된 전체 독립체(예를 들어, 단백질, 폴리펩타이드, 효소 등)의 하위서열이다. 이미 존재하는 전체 단백질의 하위서열이 아닌 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 단편이 아니다(예를 들어, 이미 존재하는 단백질의 단편이 아님). "이미 존재하는 생물발광 단백질의 단편이 아닌" 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 하기의 단백질(예를 들어, 천연 또는 합성)의 하위서열이 아닌 아미노산 쇄이다: (1) 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 설계 및/또는 합성 전에 물리적 존재가 있고, 그리고 (2) 실질적인 생물발광 활성을 나타냄.

[0161] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체 단편"은 항원 결합 영역 또는 가변 영역의 적어도 일부를 포함하는 전장 항체의 일부를 지칭한다. 항체 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv, Fd, 가변 경쇄, 가변 중쇄, 다이어바디 및 무손상 항체의 가변 영역의 적어도 일부를 보유하는 기타 항체 단편을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용되는 문헌[Hudson et al. (2003) Nat. Med. 9:129-134] 참조. 특정 실시형태에서, 항체 단편은 재조합 DNA 기법 또는 화학적 폴리펩타이드 합성에 의해 생성된 무손상 항체의 효소적 또는 화학적 절단(예를 들어, 항체의 파파인 분해 및 펩신 분해)에 의해 생성된다. 예를 들어, "Fab" 단편은 하나의 경쇄 및 C_{H1} 및 하나의 중쇄의 가변 영역을 포함한다. Fab 분자의 중쇄는 다른 중쇄 분자와 이황화 결합을 형성할 수 없다. "Fab'" 단편은 C_{H1}과 C_{H2} 도메인 사이에서 연장되는 추가적인 불변 영역을 포함하는 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄를 포함한다. 쇄간 이황화결합은 Fab' 단편의 두 중쇄 사이에서 형성되어 "$F(ab')_2$" 분자를 형성할 수 있다. "Fv" 단편은 중쇄와 경쇄 둘 다로부터의 가변 영역을 포함하지만, 불변 영역은 결여한다. 단일쇄 Fv(scFv) 단편은 가요성 링커에 의해 연결되는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하여 항원-결합 영역과 단일 폴리펩타이드 쇄를 형성한다. 예시적인 단일 쇄 항체 WO 88/01649 및 미국 특허 제4,946,778호 및 제5,260,203호에 상세하게 논의되며; 이들의 전문은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 특정 예에서, 단일 가변 영역(예를 들어, 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역)은 항원을 인식하고 결합하는 능력을 가질 수 있다. 다른 항체 단편은 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0162] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "단리된 폴리뉴클레오타이드"는 유래로 인해, 단리된 폴리뉴클레오타이드가 "단리된 폴리뉴클레오타이드"가 천연에서 발견되는 폴리뉴클레오타이드의 모두 또는 일부와 결합되지 않고; 천연에서 연결되지 않는 폴리뉴클레오타이드에 작동 가능하게 연결되거나; 또는 후자 서열의 일부로서 천연에서 생기지 않는 (예를 들어, 게놈, cDNA 또는 합성 유래 또는 이들의 조합의) 폴리뉴클레오타이드를 의미할 수 있다.

[0163] "비-발광성"은 가시 스펙트럼에서(예를 들어, 기질의 존재 하에) 검출 가능한 양의 광을 방출하지 않는 특징을 나타내는 독립체(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드, 복합체, 단백질 등)를 지칭한다. 예를 들어, 독립체는 주어진 분석에서 검출 가능한 발광을 나타내지 않는다면, 비-발광성으로서 지칭될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "비-발광성"은 용어 "실질적으로 비-발광성"과 동의어이다. 예를 들어, 비-발광성 폴리펩타이드는, 폴리펩타이드와 이의 비-발광성 보체 펩타이드의 복합체에 비해 발광의, 예를 들어, 10-배 이상(예를 들어, 100-배, 200-배, 500-배, 1×10^3-배, 1×10^4-배, 1×10^5-배, 1×10^6-배, 1×10^7-배 등)의 감소를 나타내는, 실질적으로 비-발광성이다. 일부 실시형태에서, 독립체는 임의의 광 방출이 특정 분석을 위해 간섭 배경을 생성하지 않도록 충분히 최소라면, "비-발광성"이다.

[0164] "비-발광성 펩타이드" 및 "비-발광성 폴리펩타이드"는 (예를 들어, 기질의 존재 하에) 실질적으로 발광 없음, 또는 표준 조건(예를 들어, 생리적 조건, 분석 조건 등) 하에 그리고 전형적인 기기(예를 들어, 루미노미터 등)에 의해 유의미한 신호(예를 들어, 발광 복합체)에 비교할 때, 노이즈보다 적은 양, 또는 10-배 이상(예를 들어, 100-배, 200-배, 500-배, 1×10^3-배, 1×10^4-배, 1×10^5-배, 1×10^6-배, 1×10^7-배 등)인 양을 나타내는 펩타이드 및 폴리펩타이드를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 이러한 비-발광성 펩타이드 및 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 기준에 따라 조립되어, 생물발광 복합체를 형성한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "비-발광성 요소"는 비-발광성 펩타이드 또는 비-발광성 폴리펩타이드이다. 용어 "생물발광 복합체"는 둘 이상의 비-발광성 펩타이드 및/또는 비-발광성 폴리펩타이드의 조립된 복합체를 지칭한다. 생물발광 복합체는 생물발광 복합체에 대한 기질의 불안정한 형태로의 전환을 촉매하거나 가능하게 하며; 기질은 후속적으로 광을 방출한다.

비복합체화될 때, 생물발광 복합체를 형성하는 두 비-발광성 요소는 "비-발광성 쌍"으로서 지칭될 수 있다. 생물발광 복합체가 셋 이상의 비-발광성 펩타이드 및/또는 비-발광성 폴리펩타이드에 의해 형성된다면, 생물발광 복합체의 비복합체화된 구성성분은 "비-발광성 그룹"으로서 지칭될 수 있다.

[0165] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "펩타이드" 및 "폴리펩타이드"는 달리 구체화되지 않는 한, 펩타이드 아마이드 결합(--C(O)NH--)에 의해 주요 쇄를 통해 결합되는 둘 이상의 아미노산의 중합체 화합물을 지칭한다. 용어 "펩타이드"는 전형적으로 짧은 아미노산 중합체(예를 들어, 25개 미만의 아미노산을 갖는 쇄)를 지칭하는 반면, 용어 "폴리펩타이드"는 전형적으로 더 긴 아미노산 중합체(예를 들어, 25개 초과의 아미노산을 갖는 쇄)를 지칭한다.

[0166] "이미 존재하는 단백질"은 특정 사건 또는 날짜 전에 물리적으로 존재한 아미노산 서열을 지칭한다. "이미 존재하는 단백질의 단편이 아닌 펩타이드"는 펩타이드의 설계 및/또는 합성 전에 물리적으로 존재하는 단백질의 단편 또는 하위 서열(예를 들어, 합성 또는 천연 유래)이 아닌 짧은 아미노산 쇄이다.

[0167] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "샘플", "시험 샘플", "표본", "대상체로부터의 샘플" 및 "환자 샘플"은 상호 호환 가능하게 사용될 수 있으며, 혈액, 예컨대, 전혈, 조직, 소변, 혈청, 혈장, 양수, 뇌척수액, 태반 세포 또는 조직, 내피세포, 백혈구 또는 단핵구의 샘플일 수 있다. 샘플은 환자로부터 얻은 대로 직접 사용될 수 있거나, 또는 본 명세서에 논의되거나 또는 당업계에 공지된 바와 같은 다른 것과 같이 일부 방식에서 샘플의 특징을 변형하기 위해, 예컨대, 여과, 증류, 추출, 농축, 원심분리, 간섭 성분의 비활성화, 시약의 첨가 등에 의해 전처리될 수 있다.

[0168] "서열 동일성"은 두 중합체 서열(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드, 핵산 등)이 단량체 서브유닛의 동일한 순차적 조성을 갖는 정도를 지칭한다. 용어 "서열 유사성"은 두 중합체 서열(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드, 핵산 등)이 유사한 중합체 서열을 갖는 정도를 지칭한다. 예를 들어, 유사한 아미노산은 동일한 생물물리적 특징을 공유하고 패밀리로 그룹화될 수 있는 것, 예를 들어, 산성(예를 들어, 아스파르테이트, 글루타메이트), 염기성(예를 들어, 라이신, 알기닌, 히스티딘), 비-극성(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판) 및 비하전 극성(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 타이로신)이다. "서열 동일성 백분율"(또는 "서열 유사성 백분율")은 하기에 의해 계산된다: (1) 비교 창(예를 들어, 보다 긴 서열의 길이, 보다 짧은 서열의 길이, 구체화된 창)에 대해 두 최적으로 정렬된 서열을 비교하는 것, (2) 동일한(또는 유사한) 단량체를 포함하는 위치의 수를 결정하여(예를 들어, 동일한 아미노산이 서열 둘 다에서 생기고, 유사한 아미노산이 서열 둘 다에서 생김) 매칭되는 위치의 수를 수득하는 것, (3) 매칭된 위치의 수를 비교 창(예를 들어, 보다 긴 서열의 길이, 보다 짧은 서열의 길이, 구체화된 창)에서의 위치의 총 수로 나누는 것, 및 (4) 결과에 100을 곱하여 서열 동일성 백분율 또는 서열 유사성 백분율을 수득하는 것. 예를 들어, 펩타이드 A와 B가 둘 다 20개의 아미노산 길이이고 1번 위치를 제외한 모두에서 아미노산이 동일하다면, 펩타이드 A 및 펩타이드 B는 95%의 서열 동일성을 가진다. 동일하지 않은 위치에서 아미노산이 동일한 생물물리학적 특징(예를 들어, 둘 다 산성임)을 공유한다면, 펩타이드 A 및 펩타이드 B는 100%의 서열 유사성을 가질 것이다. 다른 예로서, 펩타이드 C가 20개 아미노산 길이이고, 펩타이드 D가 15개 아미노산 길이이며, 펩타이드 D에서 15개의 아미노산 중 14개가 펩타이드 C의 일부와 동일하다면, 펩타이드 C 및 D는 70%의 서열 동일성을 갖지만, 펩타이드 D는 펩타이드 C의 최적의 비교창에 대해 93.3%의 서열 동일성을 가진다. 본 명세서의 "서열 동일성 백분율"(또는 "서열 유사성 백분율")을 계산하는 목적을 위해, 정렬된 서열에서 임의의 갭은 해당 위치에서 미스매치로서 처리된다.

[0169] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "대상체" 및 "환자"는 포유류 및 인간을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 척추동물을 상호 호환 가능하게 지칭한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간 또는 비인간일 수 있다. 대상체 또는 환자는 치료 형태를 받고 있을 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "포유류"는 인간 및 비인간 영장류, 예컨대, 침팬지 및 기타 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물, 예컨대, 소, 양, 돼지, 염소, 라마, 낙타 및 말; 반려 동물 포유류, 예컨대, 개 및 고양이; 실험실 동물, 예를 들어, 설치류, 예컨대, 마우스, 랫트, 토끼, 기니피그 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 포유류 강의 임의의 구성원을 지칭한다. 상기 용어가 특정 연령 또는 성별을 의미하지는 않는다. 따라서, 성인 및 신생아 대상체뿐만 아니라 태아는 남성이든 여성이든, 본 용어의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0170] "하위서열"은 다른, 더 큰 펩타이드 또는 폴리펩타이드에 대해 100%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 지칭한다. 하위서열은 보다 큰 아미노산 쇄의 일부에 대한 완전한 서열 매치이다.

[0171] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "실질적으로"는 열거된 특징, 파라미터 및/또는 값이 정확히 달성될 필요는

없지만, 예를 들어, 공차, 측정 오차, 측정 정확도 한계 및 당업자에게 공지되어 있는 다른 인자를 포함하는 편차 또는 분산이 특징이 제공하는 것으로 의도되는 효과를 제외하지 않는 양으로 생길 수 있다는 것을 의미한다. 실질적으로 존재하지 않는 특징 또는 특성(예를 들어, 실질적으로 비-발광성)은 노이즈 이내, 배경 미만, 사용 중인 분석의 검출 능력 미만, 또는 유의미한 특징(예를 들어, 생물발광 단백질 또는 생물발광 복합체의 발광 강도)의 작은 분획(예를 들어, <1%, <0.1%, <0.01%, <0.001%, <0.00001%, <0.000001%, <0.0000001%)인 것일 수 있다.

[0172] "변이체"는 아미노산의 삽입, 결실 또는 보존적 치환만큼 아미노산 서열이 차이가 나지만, 적어도 하나의 생물학적 활성을 보유하는, 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 기재하기 위해 본 명세서에서 사용된다. "SNP"는 단일 뉴클레오타이드 다형성인 변이체를 지칭한다. "생물학적 활성"의 대표적인 예는 특정 항체에 의해 결합되고 면역반응을 촉진시키는 능력을 포함한다. 변이체는 또한 적어도 하나의 생물학적 활성을 보유하는 아미노산 서열을 갖는 기준 단백질과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 단백질을 기재하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 아미노산의 보존적 치환(예를 들어, 아미노산을 유사한 특성, 예컨대, 친수성, 하전 영역의 정도 및 분포의 상이한 아미노산으로 대체)은 전형적으로 약간의 변화를 수반하는 것으로 당업계에서 인식된다. 이들 약간의 변화는, 부분적으로, 당업계에 이해된 바와 같이 아미노산의 소수친수 지수(hydropathic index)를 고려하여 확인될 수 있다. 아미노산의 소수친수 지수는 이의 소수성 및 전하의 고려에 기반한다. 유사한 소수친수 지수의 아미노산은 치환되며, 또한 단백질 기능을 보유할 수 있다는 것은 당업계에 공지되어 있다. 일 양상에서, ±2의 소수친수 지수를 갖는 아미노산은 치환된다. 아미노산의 친수성은 또한 생물학적 기능을 보유하는 단백질을 생성하는 치환을 나타내는 데 사용될 수 있다. 펩타이드와 관련하여 아미노산의 친수성의 고려는 항원성 및 면역원성과 상당히 상관관계가 있는 것으로 보고된 유용한 척도인 해당 펩타이드의 가장 큰 국소 평균 친수성의 계산을 가능하게 한다. 유사한 소수성 값을 갖는 아미노산 치환은 당업계에 이해되는 바와 같이 생물학적 활성, 예를 들어, 면역원성을 보유하는 펩타이드를 초래할 수 있다. 치환은 서로 ±2 이내의 친수성 값을 갖는 아미노산에 의해 수행될 수 있다. 아미노산의 소수성 지수와 친수성 값은 둘 다 해당 아미노산의 특정 측쇄에 의해 영향받는다. 상기 관찰과 일치되게, 생물학적 기능과 양립 가능한 아미노산 치환은 소수성, 친수성, 전하, 크기 및 다른 특성에 의해 나타내는 바와 같이 아미노산의 상대적 유사성, 및 특히 해당 아미노산의 측쇄에 따르는 것으로 이해된다.

[0173] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "표적 분석물" 또는 "분석물"은 종종 과정 또는 병태를 평가하는 방법(예를 들어, 진단적 또는 예후적 분석)의 일부로서 검출, 정량화, 측정, 시험 및/또는 모니터링될 수 있는 샘플의 물질을 지칭한다. 표적 분석물은 단백질, 펩타이드, 폴리펩타이드, 효소, 보조인자, 뉴클레오타이드, 폴리뉴클레오타이드, DNA, RNA, 소분자 화합물, 항체, 및 이들의 임의의 변형, 조합 및 유도체를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0174] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "표적 분석물 결합제"는 표적 분석물에 결합할 수 있는 제제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 다중 물질, 예컨대, 표적 분석물 및 고체상 지지체에 결합할 수 있는 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 (예를 들어, 표적 분석물 결합 요소를 통해) 표적 분석물과 별개의 펩타이드/폴리펩타이드에 둘 다 결합하여 표적 분석물 검출 복합체를 형성하는(예를 들어, 생물발광 신호를 생성하는) 제제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 분석물의 그룹 또는 부류에 결합할 수 있는(예를 들어, 항체에 대한 단백질 L 결합) 표적 분석물 결합 요소를 포함할 수 있고; 다른 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 특정 분석물(예를 들어, 항원 결합 단클론성 항체)에 결합할 수 있는 표적 분석물 결합 요소를 포함할 수 있다. 표적 분석물 결합제는 항체, 항체 단편, 표적 리간드에 결합하는 수용체 도메인, 면역글로불린에 결합하는 단백질 또는 단백질 도메인(예를 들어, 단백질 A, 단백질 G, 단백질 A/G, 단백질 L, 단백질 M), 면역글로불린에 결합하는 단백질의 결합 도메인(예를 들어, 단백질 A, 단백질 G, 단백질 A/G, 단백질 L, 단백질 M), 올리고뉴클레오타이드 프로브, 펩타이드 핵산, DARPin, 앱타머, 애피머, 정제된 단백질 또는 단백질 도메인(분석물 그 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질), 및 단백질 등의 분석물 결합 도메인(들)일 수 있다. 표 A는 본 명세서의 방법, 시스템 및 분석(예를 들어, 면역분석)에서 단일로 또는 다양한 조합으로 사용될 수 있는 예시적인 결합 모이어티의 목록을 제공한다.

표 1

예시적인 표적 분석물 결합제.

결합 모이어티 A	결합 모이어티 B
단백질 A	단백질 A
단백질 A의 Ig 결합 도메인	단백질 A의 Ig 결합 도메인
단백질 G	단백질 G
단백질 G의 Ig 결합 도메인	단백질 G의 Ig 결합 도메인
단백질 L	단백질 L
단백질 L의 Ig 결합 도메인	단백질 L의 Ig 결합 도메인
단백질 M	단백질 M
단백질 M의 Ig 결합 도메인	단백질 M의 Ig 결합 도메인
분석물 X에 대한 다클론성 항체	다클론성 항체: 동일한 항체 또는 동일한 표적 분석물 X를 인식하는 제2 다클론성 항체
단클론성 항체	동일한 표적 분석물 X 상에서 상이한 에피토프를 인식하는 단클론성 항체
재조합 항체	동일한 표적 분석물 X 상에서 상이한 에피토프를 인식하는 재조합 항체
scFv	동일한 표적 분석물 X 상에서 상이한 에피토프를 인식하는 scFv
표적 분석물 X를 인식하는 항체(단클론성, 재조합, 다클론성)의 가변 경쇄(V_L)	표적 분석물 X를 인식하는 동일한 항체(단클론성, 재조합, 다클론성)의 가변 중쇄(V_H)
분석물 X에 결합하는 단백질(예를 들어, 수용체) 결합 도메인 1	분석물 X에 결합하는 단백질(예를 들어, 수용체) 결합 도메인 2
(Fab) 단편	(Fab) 동일한 표적 분석물 X에 대해 상이한 에피토프를 인식하는 상이한 항체로부터의 단편
Fab' 단편	동일한 표적 분석물 X에 대해 상이한 에피토프를 인식하는 상이한 항체로부터의 Fab'
Fv 단편	동일한 표적 분석물 X에 대해 상이한 에피토프를 인식하는 상이한 항체로부터의 Fv
F(ab')2 단편	동일한 표적 분석물 X에 대해 상이한 에피토프를 인식하는 상이한 항체로부터의 F(ab')2
올리고뉴클레오타이드 프로브	비중복 서열을 인식하는 것을 제외하고 동일한 DNA 또는 RNA 표적에 대한 올리고뉴클레오타이드 프로브
DARPin	동일한 표적의 비중복 도메인을 인식하는 DARPin
펩타이드 핵산	비중복 서열을 제외하고 동일한 DNA 또는 RNA 표적을 인식하는 펩타이드 핵산
앱타머	비중복 서열 또는 에피토프를 인식하는 것을 제외하고 동일한 표적 분석물 X에 대한 앱타머 결합
애피머	상이한 에피토프를 인식하는 것을 제외하고 동일한 표적 분석물 X에 대한 앱타머 결합

[0175]

[0176] 본 명세서에 달리 정의되지 않는 한, 본 개시내용과 관련하여 사용되는 과학적 및 기술적 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 세포 및 조직 배양물, 분자 생물학, 면역학, 미생물학, 유전학 및 단백질 및 핵산 화학 및 혼성화와 관련하여 사용되는 임의의 명명법 및 이들의 기법은 당업계에 잘 공지되어 있고 당업계에서 통상적으로 사용되는 것이다. 상기 용어의 의미 및 범주는 분명하여야 하며; 그러나 임의의 잠재적인 모호성이 있는 경우, 본 명세서에 제공된 정의가 사건 또는 외부의 정의보다 우선한다. 추가로, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수의 용어는 복수를 포함할 것이며, 복수의 용어는 단수를 포함할 것이다.

[0177] **2.생물발광**

[0178] 본 개시내용은 생물발광 폴리펩타이드, 생물발광 복합체 및 이의 성분, 및 생물발광 공명 에너지 전달(BRET)과 관련된 물질 및 방법을 포함한다.

[0179] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 구조적으로, 기능적으로 등) 오플로포루스 그라실리로스트리스(*Oplophorus gracilirostris*)의 루시퍼라제, NanoLuc® 루시퍼라제(Promega Corporation; 미국 특허 제8,557,970호; 미국

특허 제8,669, 103호; 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용됨), NanoBiT(미국 특허 제9,797,889호; 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용됨), 또는 NanoTrip(미국 특허 출원 제16/439,565호; 및 미국 특허 출원 일련번호 제62/941,255호; 이들 둘 다 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에 기반하여 (비-발광성 펩타이드(들) 및/또는 비-발광성 폴리펩타이드 성분의) 생물발광 폴리펩타이드 및/또는 생물발광 복합체를 혼입하는 고체상 및/또는 측방유동 분석, 장치 및 시스템이 본 명세서에 제공된다. 이하에 기재하는 바와 같이, 일부 실시형태에서, 본 명세서의 조성물, 분석, 장치, 방법 및 시스템은 상업적으로 입수 가능한 NanoLuc®-기반 기술(예를 들어, NanoLuc® 루시퍼라제, NanoBRET, NanoBiT, NanoTrip, NanoGlo 등)을 포함하지만, 다른 실시형태에서, 상업적으로 입수 가능한 NanoLuc®-기반 기술로부터의 다양한 조합, 변형 또는 파생이 사용된다.

[0180] a.NanoLuc

[0181] 국제 특허 출원 공개PCT/US2010/033449, 미국 특허 제8,557,970호, 국제 특허 출원 공개 PCT/2011/059018, 및 미국 특허 제8,669,103호(이들 각각은 본 명세서에 전문이 모든 목적을 위해 참조에 의해 원용됨)는 생물발광 폴리펩타이드를 포함하는 조성물 및 방법을 기재한다. 이러한 폴리펩타이드는 본 명세서의 실시형태에서의 용도를 발견하며, 본 명세서에 기재된 조성물, 분석, 장치, 시스템 및 방법과 함께 사용될 수 있다.

[0182] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물, 분석, 장치 및 방법은 서열번호 5, 또는 서열번호 5에 대해 적어도 60%(예를 들어, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 또는 그 사이의 범위)의 서열 동일성을 갖는 생물발광 폴리펩타이드를 포함한다.

[0183] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 생물발광 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 분석 및 시스템의 결합 요소 또는 다른 성분에 연결된다(예를 들어, 융합, 화학적으로 연결 등).

[0184] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 생물발광 폴리펩타이드, 또는 (예를 들어, 결합 요소 등에 의한) 이의 융합 또는 접합체는 본 명세서에 기재된 장치의 일부(예를 들어, 측방유동 분석의 검출 또는 제어 영역, 고체상 검출 요소 등)에 고정된다.

[0185] b.NanoBiT

[0186] 국제 특허 출원 PCT/US14/26354 및 미국 특허 제9,797,889호(이들 각각은 이들의 전문이 모든 목적을 위해 본 명세서에 참조에 의해 원용됨)는 생물발광 복합체의 조립을 위한 조성물 및 방법을 기재하며; 이러한 복합체 및 펩타이드 및 이들의 폴리펩타이드 성분은 본 명세서의 실시형태에서의 용도를 발견하며, 본 명세서에 기재된 분석 및 방법과 함께 사용될 수 있다.

[0187] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 서열번호 9에 대해 적어도 60%(예를 들어, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 또는 그 사이의 범위)의 서열 동일성을 갖지만, 서열번호 1, 서열번호 2 및 서열번호 6에 대해 100% 미만(예를 들어, <99%, <98%, <97%, <96%, <95%, <94%, <93%, <92%, <91%, <90%)의 서열 동일성을 갖는 비-발광성(NL) 폴리펩타이드가 제공된다.

[0188] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 서열번호 10에 대해 적어도 60%(예를 들어, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 또는 그 사이의 범위)의 서열 동일성을 갖지만, 서열번호 1, 서열번호 4 및 서열번호 8에 대해 100% 미만(예를 들어, <99%, <98%, <97%, <96%, <95%, <94%, <93%, <92%, <91%, <90%)의 서열 동일성을 갖는 비-발광성(NL) 펩타이드가 제공된다.

[0189] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 서열번호 11에 대해 적어도 60%(예를 들어, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 또는 그 사이의 범위)의 서열 동일성을 갖지만, 서열번호 1, 서열번호 4 및 서열번호 8에 대해 100% 미만(예를 들어, <99%, <98%, <97%, <96%, <95%, <94%, <93%, <92%, <91%, <90%)의 서열 동일성을 갖는 NL 펩타이드가 제공된다.

[0190] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 NL 펩타이드 또는 NL 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 조성물, 분석, 장치, 방법 및 시스템의 결합 요소 또는 다른 성분에 연결된다(예를 들어, 융합, 화학적으로 연결 등).

[0191] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 NL 펩타이드 또는 NL 폴리펩타이드, 또는 (예를 들어, 결합 요소 등에 의한) 이의 융합 또는 접합체는 본 명세서에 기재된 장치의 일부(예를 들어, 측방유동 분석의 검출 또는 제어 영역, 고체상 검출 요소 등)에 고정된다.

[0192] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 검출 영역 및 제어 영역을 포함하는 분석막으로서, 검출 영역은 검출 영역에 고정된 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는, 상기 분석막; 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 접합 패드; 및

샘플 패드를 포함하는, 측방유동 검출 시스템이 제공되되, 제1 표적 분석물 결합제는 제1 표적 분석물 결합 요소 및 제1 NanoBiT-기반 NL 펩타이드 또는 NL 폴리펩타이드 성분(상기 기재한 바와 같음)을 포함하고, 제2 표적 분석물 결합제는 제2 표적 분석물 결합 요소 및 상보성 NanoBiT-기반 NL 펩타이드 또는 NL 폴리펩타이드 성분(상기 기재한 바와 같음)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 샘플에서 표적 분석물이 검출될 때, 제1 표적 분석물 결합제와 제2 표적 분석물 결합제는 적어도 하나의 검출 영역에서 분석물 검출 복합체를 형성한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 제1 표적 분석물 결합제가 제2 표적 분석물 결합제와 접촉할 때, 제2 표적 분석물 결합제 또는 제1 표적 분석물 결합제 및 발광성 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해, 실질적으로 증가된다.

[0193] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제1 표적 분석물 결합제 및 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 고체상 기질을 포함하는, 고체상 검출 시스템이 제공되되; 제1 표적 분석물 결합제는 제1 표적 분석물 결합 요소 및 제1 NanoBiT-기반 NL 펩타이드 또는 NL 폴리펩타이드 성분(상기 기재한 바와 같음)을 포함하고, 제2 표적 분석물 결합제는 제2 표적 분석물 결합 요소 및 상보성 NanoBiT-기반 NL 펩타이드 또는 NL 폴리펩타이드 성분(상기 기재한 바와 같음)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 샘플에서 표적 분석물이 검출될 때, 제1 표적 분석물 결합제와 제2 표적 분석물 결합제는 고체상 기질에서 분석물 검출 복합체를 형성한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 제1 표적 분석물 결합제가 제2 표적 분석물 결합제와 접촉할 때, 제2 표적 분석물 결합제 또는 제1 표적 분석물 결합제 및 발광성 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해, 실질적으로 증가된다.

[0194] c.NanoTrip

[0195] 미국 특허 출원 일련번호 제16/439,565호(PCT/US2019/036844) 및 미국 특허 가출원 제62/941,255호(이들 둘 다 본 명세서에 이들의 전문이 모든 목적을 위해 참조에 의해 원용됨)는 생물발광 복합체의 조립을 위한 조성물, 시스템 및 방법을 기재한다. 이러한 복합체, 및 이의 펩타이드 및 폴리펩타이드 성분은 본 명세서의 실시형태에서 용도를 발견하며, 본 명세서에 기재된 분석 및 방법과 함께 사용될 수 있다.

[0196] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 서열번호 12에 대해 적어도 60%(예를 들어, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 또는 그 사이의 범위)의 서열 동일성을 갖지만, 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 6 및 서열번호 9에 대해 100% 미만(예를 들어, <99%, <98%, <97%, <96%, <95%, <94%, <93%, <92%, <91%, <90%)의 서열 동일성을 갖는 비-발광성(NL) 폴리펩타이드가 제공된다.

[0197] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 서열번호 11에 대해 적어도 60%(예를 들어, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 또는 그 사이의 범위)의 서열 동일성을 갖지만, 서열번호 1, 서열번호 4 및 서열번호 8에 대해 100% 미만(예를 들어, <99%, <98%, <97%, <96%, <95%, <94%, <93%, <92%, <91%, <90%)의 서열 동일성을 갖는 비-발광성(NL) 펩타이드가 제공된다.

[0198] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 서열번호 13에 대해 적어도 60%(예를 들어, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 또는 그 사이의 범위)의 서열 동일성을 갖지만, 서열번호 1, 서열번호 3 및 서열번호 7에 대해 100% 미만(예를 들어, <99%, <98%, <97%, <96%, <95%, <94%, <93%, <92%, <91%, <90%)의 서열 동일성을 갖는 NL 펩타이드가 제공된다.

[0199] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 서열번호 14에 대해 적어도 60%(예를 들어, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 또는 그 사이의 범위)의 서열 동일성을 갖지만, 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 7 및 서열번호 8에 대해 100% 미만(예를 들어, <99%, <98%, <97%, <96%, <95%, <94%, <93%, <92%, <91%, <90%)의 서열 동일성을 갖는 NL 펩타이드가 제공된다.

[0200] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 NanoTrip-기반 NL 펩타이드 또는 NL 폴리펩타이드는 본 명세서에 기재된 조성물, 방법, 장치, 분석 및 시스템의 결합 요소 또는 다른 성분에 연결된다(예를 들어, 융합, 화학적으로 연결 등).

[0201] 일부 실시형태에서, 임의의 앞서 언급한 NanoTrip-기반 NL 펩타이드 또는 NL 폴리펩타이드, 또는 (예를 들어, 결합 요소 등에 의한) 이의 융합 또는 접합체는 본 명세서에 기재된 장치의 일부(예를 들어, 측방유동 분석의 검출 또는 제어 영역, 고체상 검출 요소 등)에 고정된다.

[0202] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 검출 영역 및 제어 영역을 포함하는 분석막으로서, 검출 영역은 검출 영역에 고정된 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는, 상기 분석막; 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 접합 패드; 및 샘플 패드를 포함하는, 측방유동 검출 시스템이 제공되되, 제1 표적 분석물 결합제는 제1 표적 분석물 결합 요

소 및 제1 NanoTrip-기반 NL 펩타이드(상기 기재한 바와 같음)를 포함하고, 제2 표적 분석물 결합제는 제2 표적 분석물 결합 요소 및 상보성 NanoTrip-기반 NL 펩타이드(상기 기재한 바와 같음)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 표적 분석물 결합제 및 제2 표적 분석물 결합제는 표적 분석물이 샘플에서 검출될 때 NanoTrip-기반 NL 폴리펩타이드 성분(상기 기재한 바와 같음)의 존재 하에 적어도 하나의 검출 영역에서 분석물 검출 복합체를 형성한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 NanoTrip-based NL 폴리펩타이드 성분의 존재 하에 제1 표적 분석물 결합제가 제2 표적 분석물 결합제와 접촉할 때, 제2 표적 분석물 결합제 또는 제1 표적 분석물 결합제 및 발광성 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해, 실질적으로 증가된다.

[0203] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제1 표적 분석물 결합제 및 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 고체상(예를 들어, 페이퍼 기질 등)을 포함하는 고체상 검출 시스템이 제공되되, 제1 표적 분석물 결합제는 제1 표적 분석물 결합 요소 및 제1 NanoTrip-기반 NL 펩타이드(상기 기재한 바와 같음)를 포함하고, 제2 표적 분석물 결합제는 제2 표적 분석물 결합 요소 및 상보성, 제2 NL NanoTrip-기반 펩타이드(상기 기재한 바와 같음)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 표적 분석물 결합제 및 제2 표적 분석물 결합제는 표적 분석물이 샘플에서 검출될 때 NanoTrip-기반 NL 폴리펩타이드(상기 기재한 바와 같음)의 존재 하에 분석물 검출 복합체를 형성한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 제1 표적 분석물 결합제가 제2 표적 분석물 결합제 및 NanoTrip-기반 NL 폴리펩타이드와 접촉할 때, 제2 표적 분석물 결합제 또는 제1 표적 분석물 결합제 및 발광성 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해, 실질적으로 증가된다.

[0204] **d.NanoBRET**

[0205] 국제 특허 출원 PCT/US13/74765 및 미국 특허 출원 제15/263,416호(본 명세서에 이들의 전문은 모든 목적을 위해 참조에 의해 원용됨)에 개시된 바와 같이 생물발광 공명 에너지 전달(BRET) 조성물, 시스템 및 방법(예를 들어, NanoLuc®-기반 기술을 포함)을 기재하며; 이러한 조성물, 시스템 및 방법 및 생물발광 폴리펩타이드 및 이의 형광단-접합 성분은 본 명세서의 실시형태에서의 용도를 발견하며, 본 명세서에 기재된 조성물, 시스템, 장치, 분석 및 방법과 함께 사용될 수 있다.

[0206] 일부 실시형태에서, 임의의 NanoLuc®-기반, NanoBiT-기반 및/또는 NanoTrip-기반(상기 a 내지 c 부문에 기재함) 펩타이드, 폴리펩타이드, 복합체, 융합 및 접합체는 본 명세서에 기재된 조성물, 분석, 방법, 장치 및 시스템과 함께 BRET-기반 적용에서의 용도를 발견할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 제1 표적 분석물 결합제는 제1 표적 분석물 결합 요소 및 NanoLuc®-기반, NanoBiT-기반, 및/또는 NanoTrip-기반 폴리펩타이드, 펩타이드 또는 복합체를 포함하고, 제2 표적 분석물 결합제는 제2 표적 분석물 결합 요소 및 형광단(예를 들어, 형광 단백질, 소분자 형광단 등)을 포함하되, NanoLuc®-기반, NanoBiT-기반, 및/또는 NanoTrip-기반 폴리펩타이드, 펩타이드 또는 복합체의 방출 스펙트럼은 형광단의 여기 스펙트럼과 중복된다. 일부 실시형태에서, NanoLuc®-기반, NanoBiT-기반 및/또는 NanoTrip-기반 폴리펩타이드, 펩타이드 또는 복합체는 발광성 기질(예를 들어, 푸리마진)을 포함할 수 있고, 또는 포함하지 않을 수 있는 동결건조 형태로 제조될 수 있다.

[0207] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소, 및 생물발광 폴리펩타이드로부터의 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단을 포함한다.

[0208] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "에너지 억셉터"는 임의의 소분자(예를 들어, 발색단), 거대분자(예를 들어, 자가형광 단백질, 피코빌리단백질, 나노입자, 표면 등), 또는 에너지 흡수(예를 들어, 공명 에너지 전달)에 반응하여 용이하게 검출 가능한 신호를 생성하는 분자 복합체를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 에너지 억셉터는 형광단 또는 다른 검출 가능한 발색단이다. 적합한 형광단은 잔텐 유도체(예를 들어, 플루오레세인, 로다민, 오리건 그린, 에오신, 텍사스 레드 등), 사이아닌 유도체(예를 들어, 사이아닌, 인도카보사이아닌, 옥사카보사이아닌, 티아카보사이아닌, 메로사이아닌 등), 나프탈렌 유도체(예를 들어, 단실 및 프로단 유도체), 옥사다이아졸 유도체(예를 들어, 피리딜옥사졸, 나이트로벤조옥사다이아졸, 벤족사다이아졸 등), 피렌 유도체(예를 들어, 캐스케이드 블루), 옥사진 유도체(예를 들어, 나일 레드, 나일 블루, 크레실 바이올렛, 옥사진 170 등), 아크리딘 유도체(예를 들어, 프로플라빈, 아크리딘 오렌지, 아크리딘 옐로 등), 아릴메틴 유도체(예를 들어, 아우라민, 크리스탈 바이올렛, 말라카이트 그린 등), 테트라피롤 유도체(예를 들어, 포르핀, 프탈로사이아닌, 빌리루빈 등), CF 염료(Biotium), BODIPY(Invitrogen), ALEXA FLuoR(Invitrogen), DYLIGHT FLUOR(Thermo Scientific, Pierce), ATTO 및 TRACY(Sigma Aldrich), FluoProbes(Interchim), DY 및 MEGASTOKES(Dyomics), SULFO CY 염료(CYANDYE, LLC), SETAU AND SQUARE 염료(SETA BioMedicals), QUASAR 및 CAL FLUOR 염료(Biosearch Technologies), SURELIGHT 염료(APC, RPE, PerCP, Phycobilisomes)(Columbia Biosciences), APC, APCXL, RPE, BPE (Phyco-Biotech), 자가형광 단백질(예를 들어, YFP, RFP, mCherry, mKate), 퀀텀닷 나노결정

등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 형광단은 로다민 유사체(예를 들어, 카복시 로다민 유사체), 예컨대, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 미국 특허 출원 일련번호 제13/682,589호에 기재되어 있는 것이다.

[0209] **e.할로태그**

[0210] 본 명세서의 일부 실시형태는 포획 리간드와 공유 결합을 형성할 수 있는 포획 단백질을 포함한다. 포획 단백질은 제1 요소(예를 들어, 생물발광 복합체의 쾹타이드 성분)에 연결되고, 포획 리간드는 제2 요소(예를 들어, 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 항체 또는 항원 결합 단백질))에 연결될 수 있으며, 공유 결합의 형성은 제1 요소와 제2 요소를 서로 연결한다. 일부 실시형태에서, 제1 요소와 제2 요소의 연결은 표적 분석물 결합제를 생성한다. 일부 실시형태에서, 이렇게 형성된 둘 이상의 표적 분석물 결합제는 상보성 폴리쾹타이드 성분(예를 들어, LgTrip)에 결합하고, 분석물(예를 들어, 표적 분석물 결합 요소에 의해 인식되는 표적 항원)의 존재 하에 생물발광 복합체를 형성할 수 있다(예를 들어, 도 48 및 도 58 참조). 일부 실시형태에서, 포획 리간드는 할로알칸("알킬 할로겐화물"이라고도 함)이다. 일부 실시형태에서, 포획 리간드는 클로로알칸이다. 일부 실시형태에서, 포획 리간드는 -A-X이다. 일부 실시형태에서, X는 Cl이다. 일부 실시형태에서, -A-X는 $-(CH_2)_6Cl$이다. 포획 리간드가 할로알칸일 때, 포획 단백질은 전형적으로 이의 기질과 공유결합을 형성하도록 변형된 데할로게나제 효소이다(예를 들어, 미국 특허 제7,425,436호; 미국 특허 제7,429,472호; 미국 특허 제7,867,726호; 미국 특허 제7,888,086호; 미국 특허 제7,935,803호; 미국 특허 제RE42,931호; 미국 특허 제8,168,405호; 미국 특허 제8,202,700호; 미국 특허 제8,257,939호; 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용됨).

[0211] 하나의 이러한 변형된 데할로게나제는 상업적으로 입수 가능한 할로태그 단백질(서열번호 720)이다. 일부 실시형태에서, 포획 단백질은 서열번호 720에 대해 적어도 70%의 서열 동일성(예를 들어, 75% 동일성, 80% 동일성, 85% 동일성, 90% 동일성, 95% 동일성, 98% 동일성, 99% 동일성)을 갖는 폴리쾹타이드를 포함한다. 일부 실시형태는 포획 단백질의 융합 단백질(예를 들어, 할로태그) 및 다른 쾹타이드/폴리쾹타이드 요소(예를 들어, 결합 모이어티, 생물발광 복합체의 쾹타이드/폴리쾹타이드 성분 등)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 포획 리간드는 알킬쇄(예를 들어, $(CH_2)_{4-24}$)의 말단에 공유 부착된 할로겐(예를 들어, Cl, Br, F, I 등)을 포함하는 할로알칸이다. 일부 실시형태에서, 알킬쇄의 다른 말단은 링커 또는 다른 요소(예를 들어, 쾹타이드, 분석물 등)에 부착된다. 링커는 알킬쇄 또는 치환된 알킬쇄(예를 들어, C=O, NH, S, O, 카밤산염, 에틸렌 등), 예컨대, 본 명세서에 참조에 의해 원용된 미국 특허 출원 제14/207,959호에 개시된 것을 포함할 수 있다.

[0212] **3.조성물 및 제형**

[0213] 본 개시내용의 실시형태는 본 명세서에 제공된 생물발광 복합체의 쾹타이드 및/또는 폴리쾹타이드 성분 중 하나 이상을 포함하는 조성물 및 제형을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 본 개시내용의 조성물 및 제형은 발광성 기질 및/또는 다양한 다른 성분을 포함할 수 있다. 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법은 장기간의 시간 동안 저장 후조차 관심대상의 분석물의 존재 하에 발광 신호를 생성할 수 있는 보관-안정성 액체 제형(예를 들어, 용액상 분석 형식에서 사용됨) 및 보관-안정성 건조 제형(예를 들어, 고체상 분석 형식에서 사용됨)을 제형화하는 데 사용될 수 있다. 이하에 추가로 기재하는 바와 같이, 본 개시내용의 조성물 및 제형은 NanoLuc, NanoBiT, NanoTrip 및 NanoBRET 중 하나 이상의 성분뿐만 아니라 본 명세서에 기재된 다양한 발광성 기질(예를 들어, 푸리마진)을 포함할 수 있다.

[0214] 다수의 상업적으로 입수 가능한 형광 및 비색 분석과 대조적으로, 본 개시내용의 조성물 및 제형은 생물발광 복합체가 관심대상의 분석물의 존재 하에 형성되도록, 생물발광 복합체의 쾹타이드 및/또는 폴리쾹타이드 성분 중 하나 이상이, 예를 들어, 상보성 쾹타이드/폴리쾹타이드 및/또는 발광성 기질을 함유하는 용액에서 재구성될 수 있는 안정한 건조 제형으로 존재하는 생물검정을 수행하기 위한 수단을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 및 제형은 생성된 생물발광 신호가 정량적이고 관심대상의 분석물의 농도에 비례하는 강한 고체상 생물검정을 수행하기 위한 수단을 제공한다.

[0215] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 및 제형은, 표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 복합체의 폴리쾹타이드 성분 또는 생물발광 복합체의 쾹타이드 성분을 포함하는 표적 분석물 결합제 및 발광성 기질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 폴리쾹타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성, 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성, 또는 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 폴리쾹타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 70%의 서열 동일성, 서열번호 9에 대해 적어도 70%의 서열 동일성, 또는 서열번호 12에 대해 적어도 70%의 서열 동일성을 포함한다.

일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 80%의 서열 동일성, 서열번호 9에 대해 적어도 80%의 서열 동일성, 또는 서열번호 12에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 85%의 서열 동일성, 서열번호 9에 대해 적어도 85%의 서열 동일성, 또는 서열번호 12에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 90%의 서열 동일성, 서열번호 9에 대해 적어도 90%의 서열 동일성, 또는 서열번호 12에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 95%의 서열 동일성, 서열번호 9에 대해 적어도 95%의 서열 동일성, 또는 서열번호 12에 대해 적어도 95%의 서열 동일성을 포함한다.

[0216] 다른 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 펩타이드 성분은 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성; 또는 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 펩타이드 성분은 서열번호 10에 대해 적어도 70%의 서열 동일성; 서열번호 11에 대해 적어도 70%의 서열 동일성; 서열번호 13에 대해 적어도 70%의 서열 동일성; 또는 서열번호 14에 대해 적어도 70%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 펩타이드 성분은 서열번호 10에 대해 적어도 80%의 서열 동일성; 서열번호 11에 대해 적어도 80%의 서열 동일성; 서열번호 13에 대해 적어도 80%의 서열 동일성; 또는 서열번호 14에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 펩타이드 성분은 서열번호 10에 대해 적어도 85%의 서열 동일성; 서열번호 11에 대해 적어도 85%의 서열 동일성; 서열번호 13에 대해 적어도 85%의 서열 동일성; 또는 서열번호 14에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 펩타이드 성분은 서열번호 10에 대해 적어도 90%의 서열 동일성; 서열번호 11에 대해 적어도 90%의 서열 동일성; 서열번호 13에 대해 적어도 90%의 서열 동일성; 또는 서열번호 14에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 펩타이드 성분은 서열번호 10에 대해 적어도 95%의 서열 동일성; 서열번호 11에 대해 적어도 95%의 서열 동일성; 서열번호 13에 대해 적어도 95%의 서열 동일성; 또는 서열번호 14에 대해 적어도 95%의 서열 동일성을 포함한다.

[0217] 일부 실시형태에서, 상기 조성물 또는 제형은 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 표적 분석물 결합제와 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질 및 표적 분석물 결합제를 포함하는 조성물은 건조 제형으로 조합될 수 있고, 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 액체 제형으로서 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 액체 제형은 건조 제형에 첨가되고, 재수화 시 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성한다. 다른 실시형태에서, 발광성 기질, 표적 분석물 결합제 및 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분을 포함하는 조성물 또는 제형은 건조 제형으로 조합되고, 건조 제형은 재수화 시 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성한다.

[0218] 일부 실시형태에서, 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는 제2 표적 분석물 결합 요소를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하고, 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 6에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하고, 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함한다.

[0219] 본 개시내용의 실시형태는 또한 제1 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제, 및 제2 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 10에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는, 건조 제형을 포함하는 조성물 또는 제형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 건조 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 표적 분석물을 포함하는 액체 제형을 추가로 포함한다.

[0220] 본 개시내용의 실시형태는 또한 제1 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제, 및 제2 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는, 건조 제형을 포함하는 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 건조 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 표적 분석물을 포함하는 액체 제형을 추가로 포함한다.

[0221] 개시내용의 실시형태는 또한 제1 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는 제1 표적 분석물 결합제, 제2 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분, 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형을 포함하는 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 건조 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 표적 분석물을 포함하는 액체 제형을 추가로 포함한다.

[0222] 본 개시내용의 실시형태는 또한 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 10 또는 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형을 포함하는, 조성물을 포함한다.

[0223] 본 개시내용의 실시형태는 또한 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 10 또는 서열번호 11에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 9에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형을 포함하는, 조성물을 포함한다.

[0224] 본 개시내용의 실시형태는 또한 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는, 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 14에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는, 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형을 포함하는, 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 건조 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 액체 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 액체 제형은 추가로 표적 분석물을 포함하는 샘플을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 생물발광 분석물 검출 복합체는 표적 분석물의 존재 하에 건조 제형과 액체 제형을 조합할 때 형성된다.

[0225] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 생물발광 복합체의 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분을 추가로 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 표적 분석물 결합제, 생물발광 복합체의 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 및 생물발광 복합체의 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성한다.

[0226] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제를 포함하는 조성물은 건조 제형으로서 생성된다. 일부 실시형태에서, 생물발광 복합체의 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 및 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 액체 제형으로서 생성된다. 이들 실시형태에 따르면, 액체 제형은 건조 제형에 첨가될 수 있고, 이는 재수화 시 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체의 형성을 용이하게 한다.

[0227] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제, 및 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 또는 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분을 포함하는 조성물은 건조 제형으로 조합되고, 건조 제형에 존재하지 않는 제1 상보성 펩타이드 또는 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 액체 제형으로서 생성된다. 액체 제형은 건조 제형에 첨가될 수 있으며, 이는 재수화 시 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체의 형성을 용이하게 한다.

[0228] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제, 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 및 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 재수화 시 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는 건조 제형으로 조합된다. 일부 실시형태에서, 건조 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 액체 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 액체 제형은 표적 분석물을 포함하는 더 샘플을 포함하되, 생물발광 분석물 검출 복합체는 표적 분석물의 존재 하에 건조 제형과 액체 제형을 조합할 때에 형성된다.

[0229] 일부 실시형태에서, 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 또는 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 재수화 시 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성하는 제2 표적 분석물 결합 요소를 포함한다.

[0230] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제의 폴리펩타이드 성분은 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함하되, 생물발광 복합체의 제1 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 또는 제2 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 중 하나는 서열번호 13 또는 서열번호 15 중 하나에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 포함한다.

[0231] 본 개시내용의 실시형태는 또한 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형을 포함하고, 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 제2 상보성 펩타이드 성분을 추가로 포함하는 조성물을 포함한다.

[0232] 본 개시내용의 실시형태는 또한 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분을 포함하는 제1 표적 분석물 결합제, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형을 포함하고, 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 제2 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 액체 제형을 추가로 포함하는 조성물을 포함한다.

[0233] 본 개시내용의 실시형태는 또한 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분, 및 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 제1 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13 또는 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형을 포함한다.

[0234] 본 개시내용의 실시형태는 또한 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는 제1 표적 분석물 결합제, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형을 포함하고, 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는 액체 제형을 추가로 포함한다.

[0235] 본 개시내용의 실시형태는 또한 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는 건조 제형, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는 제1 표적 분석물 결합제, 및 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 액체 제형을 포함한다.

[0236] 개시내용의 실시형태는 또한 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 13에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 펩타이드 성분을 포함하는 제1 표적 분석물 결합제, 표적 분석물 결합 요소 및 서열번호 15에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 펩타이드 성분, 및 서열번호 12에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 상보성 폴리펩타이드 성분을 포함하는 제2 표적 분석물 결합제를 포함하는 건조 제형을 포함하는 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 건조 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 액체 제형은 추가로 발광성 기질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 액체 제형은 표적 분석물을 포함하는 더 샘플을 포함하되, 생물발광 분석물 검출 복합체는 표적 분석물의 존재 하에 건조 제형과 액체 제형을 조합할 때에 형성된다.

[0237] 일부 실시형태에서, 발광성 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는, 표적 분석물 결합제가 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분 중 하나 이상과 접촉될 때, 표적 분석물 결합제 및 발광성 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해 실질적으로 증가된다.

[0238] 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 표적 항체이다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 항체에 비특이적으로 결합하는 요소를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 항체에 특이적으로 결합하는 요소를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 항체는 병원균, 독소 또는 치료적 생물제제에 대한 항체이다.

[0239] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합 요소는 항체, 다클론성 항체, 단클론성 항체, 재조합 항체, 항체 단편, 단백질 A, 단백질 A의 Ig 결합 도메인, 단백질 G, 단백질 G의 Ig 결합 도메인, 단백질 A/G, 단백질 A/G의 Ig 결합 도메인, 단백질 L, 단백질 L의 Ig 결합 도메인, 단백질 M, 단백질 M의 Ig 결합 도메인, 올리고뉴클레오타이드 프로브, 펩타이드 핵산, DARPin, 앱타머, 애피머, 단백질 도메인 및 정제된 단백질로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0240] 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진, JRW-0238, JRW-1404, JRW-1482, JRW-1667, JRW-1743, JRW-1744, 및 기타 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체는 전-발광성 기질, 예컨대, 본 명세서에 참조에 의해 원용되는 미국 특허 제9,487,520호에 개시된 것이다. 일부 실시형태에서, 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체는

Enduazine(Promega Corporation) 및 Vivazine(Promega Corporation)이다.

[0241] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 중합체를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 중합체는 천연 유래 생체중합체이다. 일부 실시형태에서, 천연 유래 생체중합체는 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 천연 유래 생체중합체는 풀루란이다. 일부 실시형태에서, 중합체는 환식 당류 중합체 또는 이의 유도체이다. 일부 실시형태에서, 중합체는 하이드록시프로필 β-사이클로덱스트린이다.

[0242] 일부 실시형태에서, 중합체는 합성 중합체이다. 일부 실시형태에서, 합성 중합체는 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 합성 중합체는 적어도 하나의 폴리(프로필렌 옥사이드) 블록 및 적어도 하나의 폴리(에틸렌 옥사이드) 블록을 포함하는 블록 공중합체이다. 일부 실시형태에서, 합성 중합체는 폴록사머 188이다.

[0243] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 완충제, 계면활성제, 환원제, 염, 라디칼 제거제, 킬레이트제, 단백질 또는 이들의 임의의 조합물을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 40 및 폴리솔베이트 80으로부터 선택된다.

[0244] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 자율발광을 감소시키는 물질을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 기질은 ATT(6-아자-2-티오티민), ATT의 유도체 또는 유사체, 티오뉴클레오사이드, 티오유레아 등이다. 일부 실시형태에서, 기질은 본 명세서에 참조에 의해 원용된 미국 특허 제9,676,997호에 개시된 티오뉴클레오사이드이다. 일부 실시형태에서, 물질은 자율발광을 감소시키기 위한 용도가 본 명세서에 참조에 의해 원용된 미국 특허 제7,118,878호; 제7,078,181호; 및 제7,108,996호에 개시되어 있는 티오유레아이다.

[0245] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 샘플에서 분석물을 검출하기 위해 분석물 검출 플랫폼과 함께 사용된다. 일부 실시형태에서, 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 대변, 뇌 척수액, 사이질액, 타액, 조직 샘플, 물 샘플, 토양 샘플, 식물 샘플, 식품 샘플, 음료 샘플, 오일 및 산업용 유체 샘플로부터 선택된다.

[0246] 본 개시내용의 실시형태는 또한 상기 기재한 임의의 조성물을 표적 분석물을 포함하는 샘플과 조합하는 단계를 포함하는, 샘플에서 분석물을 검출하는 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 샘플에서 표적 분석물을 검출하는 단계는 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 검출하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 정량화하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호는 분석물의 농도에 비례한다. 일부 실시형태에서, 조성물의 성분 중 하나 이상은 용액 단독 중의 성분에 비해 조성물 내에서 향상된 안정성을 나타낸다.

[0247] 상기 기재한 조성물 및 제형의 다양한 실시형태는 실시예 및 도면에 입증된 바와 같은 향상된 안정성을 입증한다. 예를 들어, 건조 제형, 예컨대, 발광성 기질 유무와 상관없이, 동결건조케이크로서 생성될 때, 기질 또는 매트릭스(예를 들어, Whatman 903, Ahlstrom 237 및 Ahlstrom 6613H; 96-웰 플레이트의 웰, 나일론 메쉬) 상에 건조될 때, 또는 다양한 단백질 완충제 제형에서 건조될 때, 본 개시내용의 조성물 및 제형은 장기간의 시간 동안 저장될 때 향상된 안정성을 나타낸다. 본 명세서에 제공된 바와 같이, 본 개시내용의 조성물 및 제형은 장기간의 시간 동안 저장 후에 표적 분석물의 존재 하에 발광 신호를 생성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 및 제형은 생물발광 복합체의 동일 또는 유사한 성분(예를 들어, 상보성 펩타이드/폴리펩타이드, 발광성 기질)을 함유하지만, 제형의 다른 성분 중 하나 이상 없이 제형화되고/되거나 본 명세서에 기재된 방법에 따라 제형화되지 않는 조성물 및 제형에 비해 향상된 안정성을 나타낸다.

[0248] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 및 제형은 적어도 약 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 12개월, 및 최대 1년 동안 향상된 안정성을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 및 제형은 약 0℃ 내지 65℃, 약 4℃ 내지 65℃, 약 10℃ 내지 65℃, 약 15℃ 내지 65℃, 약 15℃ 내지 65℃, 약 20℃ 내지 65℃, 약 25℃ 내지 65℃, 약 30℃ 내지 65℃, 약 35℃ 내지 65℃, 약 37℃ 내지 65℃, 약 40℃ 내지 65℃, 약 45℃ 내지 65℃, 약 50℃ 내지 65℃, 약 55℃ 내지 65℃, 약 60℃ 내지 65℃, 약 4℃ 내지 55℃, 약 10℃ 내지 50℃, 약 15℃ 내지 45℃, 및 약 20℃ 내지 40℃ 범위의 온도에서 향상된 안정성을 나타낸다.

[0249] **4.검출 분석 및 시스템**

[0250] 본 개시내용의 실시형태는 샘플에서 하나 이상의 분석물을 검출하기 위한 조성물, 시스템, 분석 및 방법을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 본 명세서의 다양한 실시형태와 함께 사용하기 위한 예시적인 분석 및 장치가 이하에 기재된다. 다음의 장치 및 분석이 본 명세서에 기재된 시스템, 분석 및 방법의 전체 범주를 제한하는 것

으로 여겨져서는 안 된다.

[0251] **a.측방유동**

[0252] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 측방유동 분석(예를 들어, 측방유동 면역분석)을 수행하기 위한 조성물 및 물질을 제공한다. 측방유동 분석은 면역크로마토그래피의 원칙에 기반하며, 다양한 분석물, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 배란 모니터링, 감염성 질환/유기체의 검출/진단, 약물 남용 분석, 인간 생리학에 중요한 검출/정량화, 보안 검사, 수의과적 검사, 농업 적용, 환경 검사, 제품 품질 평가 등에 관한 분석물을 검출, 정량화, 시험, 측정하는 데 사용될 수 있다.

[0253] 도 1에 나타낸 바와 같이, 본 개시내용의 실시형태는 생물발광 복합체 형성에 기반하여 표적 분석물을 검출 및/또는 정량화하기 위한 측방유동 검출 시스템(100)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 측방유동 분석 시스템은 하나 이상의 검출 영역(110) 및 하나 이상의 제어 영역(115)으로 나누어지는 분석막(105)을 포함한다. 검출 영역 또는 영역은 분석막을 가로질러 측방유동을 용이하게 할 때 변위되지 않도록 검출 영역의 일부에 고정되는 표적 분석물 결합제를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 측방유동 분석 시스템은 또한 표적 분석물 결합제가 함유된 접합 패드(120)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 접합 패드 내에 함유되지만, 측방유동이 일어날 때 검출 및 제어 영역을 향해 접합 패드로부터 분석막을 가로질러 유동한다. 본 개시내용의 측방유동 분석 시스템은 또한 (예를 들어, 흡착 패드와 마주보는) 측방유동 분석 시스템의 하나의 원위 단부에 위치되는 샘플 패드(125)를 포함할 수 있다. 표적 분석물을 함유하는(또는 함유할 수 있는) 샘플은 샘플 패드에 적용된다. 일부 실시형태에서, 측방유동 분석 시스템은 또한 샘플 패드에 대해 장치 원위 단부에서 위킹 패드(130)를 포함한다. 위킹 패드는 접합 패드, 분석막, 검출 영역 및 제어 영역을 통해 샘플 패드로부터 샘플의 모세관 유동을 생성한다.

[0254] 이들 실시형태에 따르면, 샘플 패드에 대한 샘플의 첨가 시, 측방유동의 용이함은 샘플 내의 표적 분석물이 접합 패드 내의 제1 표적 분석물 결합제와 접촉되게 하며; 후속적으로, 측방유동은 표적 분석물 및 제1 표적 분석물 결합제가 분석막의 검출 영역에 고정된 제2 표적 분석물 결합제와 접촉되게 한다. 이어서, 표적 분석물의 존재 및/또는 양은, 이어서, 검출 영역에서(예를 들어, 생물발광 복합체에 대한 발광성 기질의 존재 하에) 그리고/또는 대조군과 비교하여 분석물의 검출에 기반하여 결정된다.

[0255] 일부 실시형태에서, 상기 측방유동 시스템은 결합된 표적 분석물의 검출을 위해 하나 이상의 NanoLuc®-기반 기술(예를 들어, NanoBiT, NanoTrip, NanoBRET 등)을 사용하게 한다.

[0256] 예시적인 실시형태에서, 도 1에 나타낸 바와 같이, 표적 분석물은 감염성 질환/유기체에 노출되는 것에 반응하여 대상체에서 생성되는 항체이다. 제1 표적 분석물 결합제는 항체에 결합하는 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 비-특이적 항체 결합제(예를 들어, 단백질 L)) 및 제1 펩타이드 또는 생물발광 신호를 생성하기 위한 별개의 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 상호작용할 수 있는 폴리펩타이드(예를 들어, NanoBiT 비-발광성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 이의 변이체(예를 들어, 서열번호 9 내지 11 또는 12/14 중 하나))를 둘 다 포함한다. 제2 표적 분석물 결합제는 항체에 결합하는 표적 분석물 결합 요소, 예컨대, 항체에 의해 인식되는 항원의 에피토프, 및 생물발광 신호를 생성하기 위해 제1 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 상호작용할 수 있는 제2 펩타이드 또는 폴리펩타이드(예를 들어, NanoBiT 비-발광성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 또는 이의 변이체(예를 들어, 서열번호 9 내지 11 또는 12/14 중 하나))를 포함할 수 있다. 일단 생물발광 복합체가 검출 영역에서 단단하게 된다면, 생물발광 신호는 (예를 들어, 생물발광 복합체에 대해 발광성 기질의 존재 하에) 검출 및/또는 정량화될 수 있고, 따라서, 샘플에서 항체의 존재/양을 나타낼 수 있다.

[0257] 도 1에 나타낸 바와 같이, 본 개시내용의 측방유동 분석은 다중 상이한 분석물, 예컨대, 대상체로부터의 단일 샘플에서 별개의 질환/미생물에 대해 생성된 항체(예를 들어, 다중화(multiplexing))에 대해 시험하도록 구성될 수 있다. 이들 실시형태에 따르면, 분석막은 복수의 검출 영역을 포함할 수 있으며, 각 검출 영역은 별개의 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 별개의 질환 항원)를 갖는 별개의 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0258] 도 1에 도시된 것에 대한 대안의 측방유동 실시형태에서, 표적 분석물은 감염성 질환/유기체에 노출되는 것에 반응하여 대상체에서 생성되는 항체이다. 제1 표적 분석물 결합제는 항체에 결합하는 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 항체에 의해 인식되는 항원의 에피토프)와 생물발광 폴리펩타이드(예를 들어, NanoLuc 또는 이의 변이체(예를 들어, 서열번호 5, 서열번호 6))를 둘 다 포함한다. 제2 표적 분석물 결합제는 항체에 결합하는 표적 분석물 결합 요소, 예컨대, 비-특이적 항체 결합제(예를 들어, 단백질 L)를 포함할 수 있다. 이어서, 검출 영역에서(예를 들어, 생물발광 복합체에 대한 발광성 기질의 존재 하에) 생물발광의 검출은 표적 분석물 결합제가

둘 다 표적 분석물에 결합되고, 따라서, 표적 분석물은 샘플에 존재하였다는 것을 나타낸다.

[0259] 다른 예시적인 대안의 실시형태에서, 표적 분석물은 감염성 질환/유기체에 노출되는 것에 반응하여 대상체에서 생성되는 항체이다. 제1 표적 분석물 결합제는 항체에 결합하는 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 비-특이적 항체 결합제(예를 들어, 단백질 L), 표적-특이적(예를 들어, 항체) 결합제) 및 생물발광 신호를 생성하기 위해 제2 비-발광성(NL) 펩타이드(예를 들어, 서열번호 11 또는 13 또는 이들의 변이체) 및 비-발광성(NL) 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 12 또는 이의 변이체)와 상호작용할 수 있는 제1 비-발광성(NL) 펩타이드 태그(예를 들어, 서열번호 13 또는 11 또는 이들의 변이체)를 둘 다 포함한다. 제2 표적 분석물 결합제는 항체에 결합하는 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 표적-특이적(예를 들어, 항체) 결합제, 비-특이적 항체 결합제(예를 들어, 단백질 L)) 및 제2 NL 펩타이드 태그(예를 들어, 서열번호 11 또는 13 또는 이들의 변이체)를 포함한다. 검출 영역에서 NL 폴리펩타이드 성분(예를 들어, 서열번호 12 또는 이의 변이체) 및 발광성 기질의 존재 하에 생물발광 복합체의 형성은 샘플에서 표적 분석물의 존재를 나타낸다. 생물발광 신호는 검출 및/또는 정량화되어 샘플에서 항체를 검출/정량화한다.

[0260] 상기 제시한 예시적인 실시형태에 대한 추가적인 대안이 상정된다. 예를 들어, 대안의 결합제, 표적 분산물, 검출 가능한 요소, 다양한 성분의 순서(예를 들어, 비-특이적 결합제/표적-특이적 결합제, 표적-특이적 결합제/비-특이적 결합제, 표적-특이적 결합제/표적-특이적 결합제 등)는 본 명세서에 기재되며, 성분의 다양한 조합을 포함하는 실시형태는 본 명세서의 범주 이내이다.

[0261] 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 항체가 아니며, 대신에 소분자, 펩타이드, 단백질, 탄수화물, 지질 등이다. 일부 실시형태에서, 상기 기재한 측방유동 분석 및 시스템은 (예를 들어, 하나 이상의 NanoLuc®-기반 기술(예를 들어, NanoBiT, NanoTrip, NanoBRET 등)을 이용하여) 임의의 이러한 표적 분석물의 검출을 위해 구성된다.

[0262] **b.고체상 분석**

[0263] 본 개시내용의 실시형태는 샘플에서 하나 이상의 분석물을 검출하기 위한 조성물, 분석, 시스템, 장치 및 방법을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 본 개시내용은 고체상 분석을 수행하기 위한 조성물 및 물질(예를 들어, 면역분석을 수행하기 위한 고체상 플랫폼)을 제공한다. 고체상 검출 플랫폼은 일반적으로 가장 간단한 형태의 면역분석이며, 다양한 분석물, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 배란 모니터링, 감염성 질환/유기체의 검출/진단, 약물 남용 분석, 인간 생리학에 중요한 검출/정량화, 보안 검사, 수의과적 검사, 농업 적용, 환경 검사 및 제품 품질 평가에 관한 분석물을 검출, 정량화, 시험, 측정하는 데 사용될 수 있다. 측방유동 분석과 대조적으로, 고체상 검출 플랫폼은 막을 가로질러 분석 시약 유동을 용이하게 하는 것을 수반하지 않으며, 대신에 전형적으로, 분석 성분이 부착되거나 함유되는 고체 지지체(예를 들어, 딥스틱 검사 또는 스팟 검사)를 포함한다.

[0264] 도 2에 나타낸 바와 같이, 본 개시내용의 실시형태는 생물발광 복합체 형성에 기반하여 표적 분석물을 검출 및/또는 정량화하기 위한 고체상 검출 플랫폼(200)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 고체상 검출 플랫폼은 샘플이 적용되는 하나 이상의 검출 영역(205) 및 하나 이상의 제어 영역(210)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 검출 영역 또는 영역은 검출 영역의 일부 내의 그리고/또는 일부에 접합된 표적 분석물 결합제를 포함한다. 본 개시내용의 고체상 검출 플랫폼은 또한 검출 영역 및 제어 영역이 부착되고 서로로부터 분리되며, 샘플이 검출 및 제어 영역에 적용되게 하는(예를 들어, 딥스틱 검사), 고체 지지체(215)를 포함할 수 있다.

[0265] 이들 실시형태에 따르면, 샘플 또는 샘플의 일부는 표적 분석물이 고체상 상의 표적 분석물의 결합 사건 및/또는 고정을 검출 가능한(예를 들어, 생물발광 독립체가 고정되고, 생물발광 복합체가 형성되는) 조건 하에 검출 영역에 그리고/또는 검출 영역 내에 접합된 표적 분석물 결합제(220)와 접촉되도록 고체상 분석 플랫폼의 검출 및 제어 영역에 적용되어, 샘플에서 분석물의 존재를 나타낸다.

[0266] 일부 실시형태에서, 고체상 분석 플랫폼은 고체상 상에 고정된 제1 표적 분석물 결합제(예를 들어, 표적-특이적 결합제(예를 들어, 표적-특이적 항체, 표적 항체에 대한 항원 등))를 포함한다. 제2 표적 분석물 결합제(예를 들어, 표적-특이적 결합제(예를 들어, 표적-특이적 항체, 표적 항체에 대한 항원 등), 생물발광 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 5 또는 이의 변이체)에 연결된 비-특이적 결합제(예를 들어, 단백질 L))는 샘플과 함께(예를 들어, 동시에, 순차적으로 등) 고체상에 첨가된다. 표적 분석물 결합제가 둘 다 표적 분석물에 결합한다면, 생물발광 폴리펩타이드는 고체상 상에 고정된다. (예를 들어, 세척 단계 후에) 고체상 상의 생물발광의 검출/정량화는 샘플에서 표적 분석물의 존재/양을 나타낸다. 일부 경우에, 제1 표적 분석물 결합제는 검출 영역에 접합되고, 제2 표적 분석물 결합제는 샘플 유무와 상관없이 검출 영역에 적용된다(생물발광 폴리펩타이드에 부

착된다). 일부 경우에, 제2 표적 분석물 결합제는 검출 영역에 접합되고, 제1 표적 분석물 결합제는 샘플 유무와 상관없이 검출 영역에 적용된다(생물발광 폴리펩타이드에 부착된다). 이들 실시형태에 따르면, 검출 영역에서 생물발광의 고정은 (이하에 추가로 기재하는 바와 같이) 발광성 기질의 존재 하에서 검출 및/또는 정량화될 수 있고, 따라서, 샘플에서 항체의 존재(또는 부재)를 나타낸다.

[0267] 대안의 실시형태에서, 고체상 분석 플랫폼은 표적 분석물을 검출하기 위해 두 비-발광성(NL) 펩타이드/폴리펩타이드 성분(예를 들어, NanoBiT 시스템)의 결합 시 생물발광 복합체가 형성되는 이원 상보화 접근을 이용한다. 이원 상보화 접근을 이용하는 고체상 분석 및 시스템의 다중 입체배치는 본 명세서의 범주 이내이다. 예를 들어, 예시적인 시스템은 (i) 생물발광 신호를 생성하기 위해 제2 별개의 NL 폴리펩타이드 또는 NL 펩타이드(예를 들어, 서열번호 10 또는 9 또는 이들의 변이체)와 고친화도로 상호작용할 수 있는 제1 NL 펩타이드 또는 NL 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 9 또는 10 또는 이들의 변이체)에 연결된 제1 표적 분석물 결합제, 및 (ii) 상보성 NL 폴리펩타이드 또는 NL 펩타이드에 연결된 제2 표적 분석물 결합제를 포함할 수 있되, 제2 표적 분석물 결합제는 고체상에 고정된다. 표적 분석물에 대한 표적 분석물 결합제의 결합 시, 생물발광 복합체는 고체상 상에 형성되고, (이하에 추가로 기재되는 바와 같이) 발광성 기질의 존재 하에 있을 때, 생물발광 신호는 검출 가능/정량화 가능하다.

[0268] 다른 실시형태에서, 고체상 분석 플랫폼은 표적 분석물을 검출하기 위해 두 비-발광성(NL) 펩타이드 성분 및 비-발광성(NL) 폴리펩타이드 성분(예를 들어, NanoTrip 시스템)의 결합 시 생물발광 복합체가 형성되는 삼중 상보화 접근을 이용한다. 일부 실시형태에서, 고체상 분석 플랫폼은: (i) 삼중 생물발광 복합체(예를 들어, NanoTrip 복합체)를 형성할 수 있는 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 일반적 또는 특이적)와 NL 펩타이드(예를 들어, 서열번호 11 또는 13)를 둘 다 포함하는 제1 표적 분석물 결합제, (ii) 삼중 생물발광 복합체(예를 들어, NanoTrip 복합체)를 형성할 수 있는 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 특이적)와 NL 펩타이드(예를 들어, 서열번호 11 또는 13)를 둘 다 포함하는 제2 표적 분석물 결합제, (iii) 삼중 생물발광 복합체(예를 들어, NanoTrip 복합체)의 NL 폴리펩타이드 성분, 및 (iv) 발광성 기질을 포함한다. 일부 경우에, 제1 표적 분석물 결합제는 검출 영역에 접합되고, 제2 표적 분석물 결합제는 샘플 유무와 상관없이 검출 영역에 적용된다. 일부 경우에, 제2 표적 분석물 결합제는 검출 영역에 접합되고, 제1 표적 분석물 결합제는 샘플 유무와 상관없이 검출 영역에 적용된다. 일단 생물발광 복합체가 검출 영역에서 형성된다면, 생물발광 신호는 검출 및/또는 정량화되고, 따라서, 샘플에서 항체의 존재(또는 부재)를 나타낸다.

[0269] 다른 실시형태에서, 고체상 분석 플랫폼은 (i) 표적 분석물 결합 요소 및 NanoLuc®-기반 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함하는 제1 표적 분석물 결합제, (ii) 표적 분석물 결합 요소 및 형광단을 포함하는 표적 분석물 결합제, 및 (iii) 선택적으로 (예를 들어, NanoLuc®-기반 펩타이드 또는 폴리펩타이드가 생물발광 폴리펩타이드가 아닌, 예를 들어, 비-발광성인 실시형태에서) 생물발광 복합체를 형성하기 위한 추가적인 펩타이드/폴리펩타이드 성분을 포함하되, 생물발광에 필수적인 임의의 추가적인 성분(예를 들어, 발광성 기질, 상보성 성분 등)의 존재 하에 샘플에서 표적 분석물에 대한 제1 표적 분석물 결합제 및 제2 표적 분석물 결합제의 결합 시, NanoLuc®-기반 성분(예를 들어, NanoLuc® 단백질 또는 생물발광 복합체)으로부터의 방출은 (예를 들어, BRET를 통해) 형광단을 여기한다. 일부 경우에, 제1 표적 분석물 결합제는 검출 영역에 접합되고, 제2 표적 분석물 결합제는 샘플 유무와 상관없이 검출 영역에 적용된다. 일부 경우에, 제2 표적 분석물 결합제는 검출 영역에 접합되고, 제1 표적 분석물 결합제는 샘플 유무와 상관없이 검출 영역에 적용된다.

[0270] 도 2에 나타낸 바와 같이, 본 개시내용의 고체상 플랫폼은 다중 상이한 분석물, 예컨대, 대상체로부터의 단일 샘플에서 별개의 질환/미생물에 대해 생성된 항체(예를 들어, 다중화)에 대해 시험하도록 구성될 수 있다. 이들 실시형태에 따르면, 고체상 플랫폼은 복수의 검출 영역을 포함할 수 있으며, 각 검출 영역은 별개의 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 별개의 질환 항원)를 갖는 별개의 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0271] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 고체상 플랫폼은, 예를 들어, 복수의 검출 영역, 예컨대, 미량정량판의 하나 이상의 웰을 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 하나 이상의 별개의 표적 분석물 결합제는 특정 생물발광 분석을 수행하는 데 필요한 다른 검출 시약(예를 들어, 제2 표적 분석물 결합제, 발광성 기질, 분석 완충제 등) 중 하나 이상을 따라 미량정량판의 웰에 접합(예를 들어, 코팅)될 수 있다. 일부 실시형태에서, 분석을 수행하는 데 필요한 다른 검출 시약(미량정량판에 접합되지 않은 시약) 중 하나 이상은 동결건조된 케이크(동결건조케이크) 또는 정제의 형태로 미량정량판의 웰에 첨가되고, 생물발광 분석의 부분으로서 재구성될 수 있다.

[0272] **c.용액상 분석**

[0273] 본 개시내용의 실시형태는 샘플에서 하나 이상의 분석물을 검출하기 위한 조성물, 분석, 시스템, 장치 및 방법

을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 본 개시내용은 용액상 분석(예를 들어, 용액 내에서 면역분석을 수행하기 위한 액체-기반 형식)을 수행하기 위한 조성물 및 물질을 제공한다. 용액상 검출 플랫폼은 다양한 분석물, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, 배란 모니터링, 감염성 질환/유기체의 검출/진단, 약물 남용 분석, 인간 생리학에 중요한 검출/정량화, 보안 검사, 수의과적 검사, 농업 적용, 환경 검사 및 제품 품질 평가에 관한 분석물을 검출, 정량화, 시험, 측정하는 데 사용될 수 있다. 측방유동 분석 및 고체상 검출 플랫폼과 대조적으로, 용액상 검출 플랫폼은 전형적으로 검출 시약 중 하나 이상을 고체 지지체 또는 막에 접합하여 검출을 용이하게 하는 대신에, 검출 시약을 수반하는 반응이 일어나는 용액/액체에 대한 리셉터클을 포함한다.

[0274] 예를 들어, 도 33에 나타낸 바와 같이, 본 개시내용의 용액상 플랫폼의 실시형태는 분석물 검출을 용이하게 하기 위해 용액(예를 들어, 완충 용액)에서 재구성될 수 있는 동결건조 케이크 또는 정제에 생물발광 복합체의 하나 이상의 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 정제 또는 동결건조케이크는 분석물을 검출하기 위해 반응을 수행하는 데 필수적인 모든 시약을 포함할 수 있다. 이러한 동결건조케이크 또는 정제는 큐벳, 미량정량판의 웰(예를 들어, 96-웰 미량정량판), 시험관, 대용량 보틀, SNAP 분석 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다수의 상이한 분석 형식과 양립 가능하다.

[0275] 일부 실시형태에서, 용액상 분석 플랫폼은 제1 표적 분석물 결합제(예를 들어, 표적-특이적 결합제(예를 들어, 표적-특이적 항체, 표적 항체에 대한 항원 등)), 제2 표적 분석물 결합제(예를 들어, 표적-특이적 결합제(예를 들어, 표적-특이적 항체, 표적 항체에 대한 항원 등), 및 생물발광 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 5 및 이의 변이체)에 연결된 비-특이적 결합제(예를 들어, 단백질 L)) 중 하나 이상을 포함하는 동결건조케이크를 포함한다. 용액 중 생물발광의 검출/정량화는 샘플에서 표적 분석물의 존재/양을 나타낸다.

[0276] 일부 실시형태에서, 용액상 분석 플랫폼은 표적 분석물을 검출하기 위해 두 비-발광성(NL) 펩타이드/폴리펩타이드 성분(예를 들어, NanoBiT 시스템)의 결합 시 생물발광 복합체가 형성되는 이원 상보화 접근을 이용한다. 이원 상보화 접근을 이용하는 용액상 분석 및 시스템의 다중 입체배치는 본 명세서의 범주 이내이다. 예를 들어, 예시적인 시스템은 (i) 생물발광 신호를 생성하기 위해 제2 별개의 NL 폴리펩타이드 또는 NL 펩타이드(예를 들어, 서열번호 10 또는 9 또는 이들의 변이체)와 고친화도로 상호작용할 수 있는 제1 NL 펩타이드 또는 NL 폴리펩타이드(예를 들어, 서열번호 9 또는 10 또는 이들의 변이체)에 연결된 제1 표적 분석물 결합제, 및 (ii) 상보성 NL 폴리펩타이드 또는 NL 펩타이드에 연결된 제2 표적 분석물 결합제를 포함할 수 있다. 표적 분석물에 대한 표적 분석물 결합제의 결합 시, 생물발광 복합체가 용액에서 형성되고, (이하에 추가로 기재되는 바와 같이) 발광성 기질의 존재 하에 있을 때, 생물발광 신호는 검출 가능/정량화 가능하다.

[0277] 다른 실시형태에서, 용액상 분석 플랫폼은 표적 분석물을 검출하기 위해 두 비-발광성(NL) 펩타이드 성분 및 비-발광성(NL) 폴리펩타이드 성분(예를 들어, NanoTrip 시스템)의 결합 시 생물발광 복합체가 형성되는 삼중 상보화 접근을 이용한다. 일부 실시형태에서, 용액상 분석 플랫폼은: (i) 삼중 생물발광 복합체(예를 들어, NanoTrip 복합체)를 형성할 수 있는 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 일반적 또는 특이적)와 NL 펩타이드(예를 들어, 서열번호 11 또는 13)를 둘 다 포함하는 제1 표적 분석물 결합제, (ii) 삼중 생물발광 복합체(예를 들어, NanoTrip 복합체)를 형성할 수 있는 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 특이적)와 NL 펩타이드(예를 들어, 서열번호 11 또는 13)를 둘 다 포함하는 제2 표적 분석물 결합제, (iii) 삼중 생물발광 복합체(예를 들어, NanoTrip 복합체)의 NL 폴리펩타이드 성분, 및 (iv) 발광성 기질을 포함한다. 일단 생물발광 복합체가 용액에서 형성된다면, 생물발광 신호는 검출 및/또는 정량화되고, 따라서, 샘플에서 항체의 존재(또는 부재)를 나타낸다.

[0278] 다른 실시형태에서, 용액상 분석 플랫폼은 (i) 표적 분석물 결합 요소 및 NanoLuc®-기반 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함하는 제1 표적 분석물 결합제, (ii) 표적 분석물 결합 요소 및 형광단을 포함하는 표적 분석물 결합제, 및 (iii) 선택적으로 (예를 들어, NanoLuc®-기반 펩타이드 또는 폴리펩타이드가 생물발광 폴리펩타이드가 아닌, 예를 들어, 비-발광성인 실시형태에서) 생물발광 복합체를 형성하기 위한 추가적인 펩타이드/폴리펩타이드 성분을 포함하되, 생물발광에 필수적인 임의의 추가적인 성분(예를 들어, 발광성 기질, 상보성 성분 등)의 존재 하에 샘플에서 표적 분석물에 대한 제1 표적 분석물 결합제 및 제2 표적 분석물 결합제의 결합 시, NanoLuc®-기반 성분(예를 들어, NanoLuc® 단백질 또는 생물발광 복합체)으로부터의 방출은 (예를 들어, BRET를 통해) 형광단을 여기한다.

[0279] 본 개시내용의 용액상 플랫폼은 다중 상이한 분석물(예를 들어, 다중화), 예컨대, 대상체로부터의 단일 샘플에서 별개의 질환/미생물에 대해 생성된 항체에 대해 시험하도록 구성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 분석물을 검출/정량화하기 위해 생물발광 반응을 수행하는 데 필요한 검출 시약 중 하나 이상은 사용 중인 특정 분석 플랫폼(예를 들어, 96-웰 플레이트의 개개 웰)의 하나 이상의 리셉터클에, 예를 들어, 완충 용액에서 재구성될 동

결건조케이크 또는 정제로서 존재한다. 다른 실시형태에서, 한 가지 이상의 유형의 샘플 용액이 리셉터클에 이미 존재하고, 하나 이상의 동결건조케이크 또는 정제가 리셉터클에 첨가되고, 재수화되어 생물발광 반응을 용이하게 한다. 이들 실시형태에 따르면, 용액상 플랫폼은 별개의 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 별개의 질환 항원)를 갖는 별개의 표적 분석물 결합제를 포함하는 복수의 리셉터클을 포함할 수 있다.

[0280] **d.다른 분석**

[0281] 본 개시내용의 실시형태는 당업계에 공지된 다른 분석 플랫폼을 이용하여 샘플에서 하나 이상의 분석물을 검출하기 위한 조성물, 분석, 시스템, 장치 및 방법을 포함한다. 예를 들어, 표적 분석물은 미세유체 및/또는 칩-기반 분석과 관련하여 본 명세서에 기재된 생물발광 폴리펩타이드 및/또는 복합체를 이용하여 검출 및/또는 측정될 수 있다. 미세유체 시스템은 화학적 또는 생물학적 샘플과 같은 유체를 조작하기 위해 다양한 작업을 통합하기 때문에, 이들 시스템은 다수의 상이한 영역, 예컨대, 생물학적 및 의학적 진단에 적용 가능하다. 한 가지 유형의 미세유체 장치는 미세유체 칩이다. 미세유체 칩은 마이크로-스케일 특징(또는 마이크로-특징), 예컨대, 통로, 밸브, 펌프, 및/또는 유체를 저장하고, 칩 상의 다양한 위치에 그리고 위치로부터 유체를 저장하기 위한 그리고/또는 유체 시약과 반응하기 위한 저장소를 포함할 수 있다.

[0282] 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 신호를 생성할 수 있는 펩타이드 및 폴리펩타이드를 포함하는 생물발광 폴리펩타이드 및/또는 복합체로 구성되는 미소유체 칩, 또는 랩온어칩(LOC)은 자동화, 통합, 소형화 및 다중화를 위한 증가된 유연성을 제공한다. 예를 들어, 미소유체 칩에 기반한 병원균 검출은 보통 마이크로- 또는 나노-규모인 반응 챔버를 사용하는데, 이는 장치가 소형화 및 휴대용으로 되는 것을 가능하게 하며; 이는 현장진단 검사에 특히 유리하다. LOC 기술은 샘플 제조, 증폭 및 신호 검출의 통합을 가능하게 하는데, 이는 결과를 생성하는데 필요한 시간을 감소시킨다. 샘플 및 시약의 높은 처리량 및 적은 소비는 기술을 유연하고, 상대적으로 비용 효과적으로 만든다. 증폭을 위한 PCR 또는 실시간 PCR에 대한 필요를 제거하는 박테리아, 바이러스 및 진균의 검출을 위한 핵산-기반 미소유체 병원균 검출은 본 개시내용의 생물발광 복합체의 분명한 이점이다.

[0283] **5.분석 조성물, 성분 및 제조 방법**

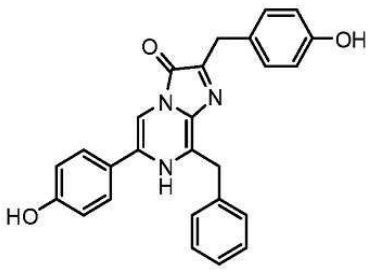
[0284] 본 개시내용의 실시형태는 또한 표적 분석물 검출을 위해 생물발광 펩타이드 및 폴리펩타이드와 함께 사용하기 위한 분석 플랫폼의 제조 방법을 포함한다. 분석 플랫폼은 다양한 인자, 예컨대, 검출 중인 분석물, 샘플링 환경의 복잡성 및 진단 파라미터에 따라 다를 수 있지만, 본 개시내용의 조성물, 물질 및 방법은 가장 현재 이용 가능한 분석 플랫폼, 예컨대, 고체상 분석, 측방유동 분석 및 미소유체-기반 분석에 적용될 수 있다.

[0285] **a. 발광성 기질**

[0286] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 분석 플랫폼의 제조 방법은 발광성 기질의 적용을 포함한다. 발광성 기질, 예컨대, 코엘렌테라진, 및 이의 유사체 및 유도체는 저장 동안 분해되고, 이에 의해 생물학적 분석에 추가하기 전에 또는 생물학적 분석에서 사용하기 전에 기질의 손실을 야기할 수 있다. 이러한 분해는 온도-의존적 방식으로 시간에 따른 용액 중 발광성 기질의 불안정성의 결과일 수 있다. 이 분해는 발광성 기질의 폐기 및 감소된 민감성 및 분해된 발광성 기질을 사용한 생물학적 분석으로부터 유래된 발광성 측정의 재현성을 초래한다.

[0287] 본 명세서에서 발광성 기질, 예컨대, 코엘렌테라진 또는 이의 유사체 또는 유도체를 포함하는 조성물이 제공된다. 예시적인 코엘렌테라진 유사체는 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진, JRW-0238, JRW-1404, JRW-1482, JRW-1667, JRW-1743 및 JRW-1744를 포함한다.

[0288] 일부 실시형태에서, 기질은 다음의 구조를 갖는 코엘렌테라진이다:



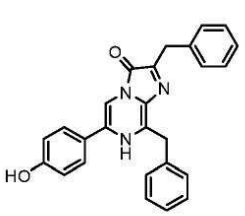
코엘렌테라진

[0289]

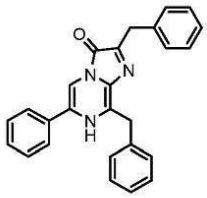
[0290] 예시적인 코엘렌테라진 유사체는 코엘렌테라진-h(2-데옥시코엘렌테라진 또는

2,8-다이벤질-6-(4-하이드록시페닐)이미다조[1,2-a]피라진-3(7H)-온), 코엘렌테라진-h-h(다이데옥시코엘렌테라진 또는 2,8-다이벤질-6-페닐이미다조[1,2-a]피라진-3(7H)-온), 푸리마진(8-벤질-2-(퓨란-2-일메틸)-6-페닐이미다조[1,2-a]피라진-3(7H)-온), JRW-0238(8-벤질-2-(퓨란-2-일메틸)-6-(3-하이드록시페닐)이미다조[1,2-a]피라진-3(7H)-온), JRW-1404(8-벤질-6-(2-플루오로-3-하이드록시페닐)-2-(퓨란-2-일메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3(7H)-온), JRW-1482(. 6-(3-아미노-2-플루오로페닐)-8-벤질-2-(퓨란-2-일메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3(7H)-온), JRW-1667 (6-(3-아미노-2-플루오로페닐)-8-(2-플루오로벤질)-2-(퓨란-2-일메틸)이미다조[1,2-a]피라진-3(7H)-온), JRW-1744(6-(3-아미노-2-플루오로페닐)-8-벤질-2-(퓨란-2-일메틸)이미다조[1,2-α]피라진-3(7H)-온) 및 JRW-1743(6-(3-아미노-2-플루오로페닐)-8-(2-플루오로벤질)-2-(퓨란-2-일메틸)이미다조[1,2-α]피라진-3(7H)-온)을 포함하며, 이는 다음의 구조를 가진다:

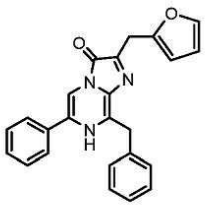
[0291]



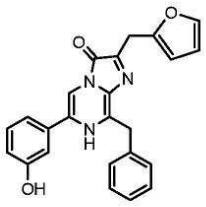
코엘렌테라진 -h



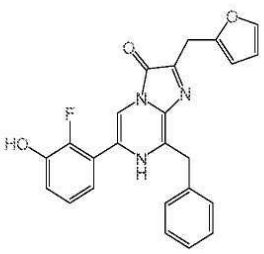
코엘렌테라진 -hh



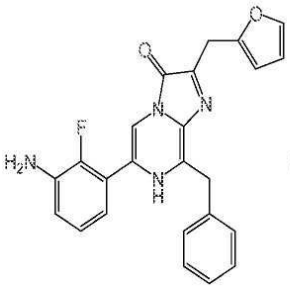
퓨리마진



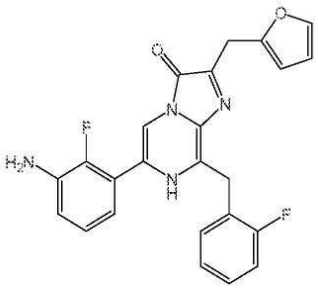
JRW-0238



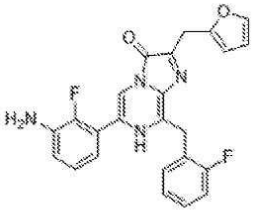
JRW-1404



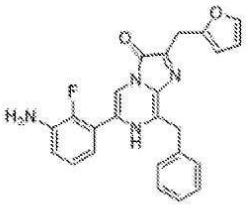
JRW-1482



JRW-1667



JRW-1743



JRW-1744

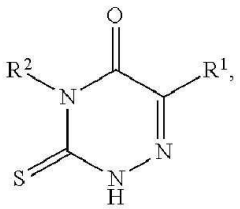
[0292]

[0293] 추가적인 예시적 코엘렌테라진 유사체는 코엘렌테라진-n, 코엘렌테라진-f, 코엘렌테라진-hcp, 코엘렌테라진-cp, 코엘렌테라진-c, 코엘렌테라진-e, 코엘렌테라진-fcp, 코엘렌테라진-i, 코엘렌테라진-icp, 코엘렌테라진-v, 2-메틸 코엘렌테라진 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물은 WO 2003/040100; 미국 특허 공개 제2008/0248511호(예를 들어, 단락 [0086]); 미국 특허 제8,669,103호; WO 2012/061529; 미국 특허 공개 제2017/0233789호; 미국 특허 제9,924,073호; 미국 특허 공개 제2018/0030059호; 미국 특허 공개 제10,000,500호; 미국 특허 공개 제2018/0155350호; 미국 특허 출원 제16/399,410호(PCT/US2019/029975); 미국 특허 출원 제16/548,214호(PCT/US2019/047688); 미국 특허 공개 제2014/0227759호; 미국 특허 제9,840,730호; 미국 특허 제7,268,229호; 미국 특허 제7,537,912호; 미국 특허 제8,809,529호; 미국 특허 제9,139,836호; 미국 특허 제10,077,244호; 미국 특허 제9,487,520호; 미국 특허 제9,924,073호; 미국 특허 제9,938,564호; 미국 특허 제9,951,373호; 미국 특허 제10,280,447호; 미국 특허 제10,308,975호; 미국 특허 제10,428,075호에 기재된 코엘렌테라진 유사체일 수 있으며; 이의 개시내용은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된다. 일부 실시형태에서, 코엘렌테라진 유사체는 프로-기질, 예를 들어, 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용되는 미국 특허 공개 제2008/0248511호; 미국 특허 공개 제2012/0707849호; 미국 특허 공개 제2014/0099654호; 미국 특허 공개 제9,487,520호; 미국 특허 제9,927,430호; 미국 특허 제10,316,070호에 기재된 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물은 푸리마진이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 JRW-0238이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 JRW-1743이다. 일부 실시형태에서, 화합물은 JRW-1744이다.

[0294] 발광성 기질을 포함하는 조성물, 예컨대, 코엘렌테라진 또는 이의 유사체 또는 유도체, 및 생물발광 표적 분석물 검출 플랫폼의 제조를 위한 중합체 또는 페이퍼/섬유성 기질이 본 명세서에 제공된다. 발광성 기질, 예컨대, 코엘렌테라진 또는 이의 유사체 또는 유도체의 재구성 효율을 안정화 및/또는 향상시키는 조성물은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 미국 특허 출원 일련번호 제16/592,310호(PCT/US2019/054501)에 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 분해에 대해 화합물을 안정화시킨다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 중합체 또는 페이퍼/섬유성 기질을 함유하지 않는 조성물에 비해 분해에 대해 화합물을 안정화시킨다. 일부 실시형태에서, 중합체 또는 페이퍼/섬유성 기질은 화합물로부터 하나 이상의 분해 생성물의 형성을 감소 또는 억제한다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 기질의 재구성 효율 또는 재구성 비율을 향상시킨다.

[0295] 추가적으로, 본 개시내용의 실시형태는 본 명세서에 추가로 기재되는 조성물을 안정화시키기 위한 (예를 들어, 저장 안정성을 향상시키기 위한) 수단을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 조성물의 저장 안정성을 향상시키는 것은 발광성 기질을 안정화시키기 위한 방법 및 조성물을 포함한다. 발광성 기질은 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진, 이의 유도체, 이의 유사체 또는 이들의 임의의 조합물일 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 조성물은 발광성 기질, 티오뉴클레오사이드 및 유기 용매를 포함할 수 있다. 조성물은 발광성 효소를 포함 또는 함유하지 않을 수도 있다. 본 명세서에 참조에 의해 원용된 미국 특허 제9,676,997호에 제공된 바와 같이, 티오뉴클레오사이드는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 호변이성질체일 수 있다,

(I)

[0296] 

[0297] 식 중,

[0298] R^1은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알킬-아릴, 알킬-헤테로아릴, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카복실산, 에스터, NR^aR^b, 이민, 하이드록실 또는 옥소이고;

[0299] R^2는 수소, NR^aR^b, 이민, 알킬 또는 아릴이며; 그리고

[0300] R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 아릴이다.

[0301] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 ATT(6-메틸-3-티옥소-3,4-다이하이드로-1,2,4-트라이아진-5(2H)-온); 3-(4-아미노-5-옥소-3-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트라이아진-6-일)프로판산; 테트라하이드로-2-메틸-3-티옥소-1,2,4-트라이아진-5,6-다이온; 4-((2-푸릴메틸렌)아미노)-3-머캅토-6-메틸-1,2,4-트라이아진-5(4H)-온; 6-벤질-3-설판일-1,2,4-트라이아진-5-올; 4-아미노-3-머캅토-6-메틸-1,2,4-트라이아진-5(4H)-온; 3-(5-옥소-3-티옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,4-트라이아진-6-일)프로판산;
(E)-6-메틸-4-((티오펜-2-일메틸렌)아미노)-3-티옥소-3,4-다이하이드로-1,2,4-트라이아진-5(2H)-온; (E)-6-메틸-4-((3-나이트로벤질리덴)아미노)-3-티옥소-3,4-다이하이드로-1,2,4-트라이아진-5(2H)-온; (E)-4-((4-(다이에틸아미노)벤질리덴)아미노)-6-메틸-3-티옥소-3,4-다이하이드로-1,2,4-트라이아진-5(2H)-온; ATCA 에틸 에스터; 미국 특허 제9,676,997호(본 명세서에 참조에 의해 원용됨)에 제공된 바와 같은 TAK-0021,TAK-0020, TAK-0018, TAK-0009, TAK-0014, TAK-0007, TAK-0008, TAK-0003, 및 TAK-0004; 3-티옥소-6-(트라이플루오로메틸)-3,4-다이하이드로-1,2,4-트라이아진-5(2H)-온;
6-사이클로프로필-3-티옥소-3,4-다이하이드로-1,2,4-트라이아진-5(2H)-온; 6-(하이드록시메틸)-3-티옥소-3,4-다이하이드로-1,2,4-트라이아진-5(2H)-온; 또는 이들의 임의의 조합물일 수 있다.

[0302] 일부 실시형태에서, 티오뉴클레오사이드는 시간에 따라, 빛의 존재 하에, 빛의 부재 하에 그리고/또는 상이한 온도에서 분해에 대해 발광성 기질을 안정화시킬 수 있다. 티오뉴클레오사이드는 시간에 따라, 빛의 존재 하에, 빛의 부재 하에 그리고/또는 상이한 온도에서 분해에 대해 발광성 기질을 한 가지 이상의 분해 생성물로 안정화시킬 수 있다. 이렇게 해서, 본 명세서에 추가로 기재된 조성물에서 티오뉴클레오사이드의 포함은 티오뉴클레오사이드를 포함하지 않는 조성물에 비해 하나 이상의 분해 생성물의 형성을 억제 또는 감소시킴으로써 분해에 대

해 발광성 기질을 안정화시킬 수 있다. 이는, 결국, 분석에서 발광성 기질의 사용 전에 발광성 기질의 상당한 분해 없이 특정 온도에서, 빛의 존재 하에 그리고/또는 빛의 부재 하에 일정 기간 동안 발광성 기질을 저장 또는 인큐베이션시키는 능력을 제공한다. 이들 실시형태에 따르면, 본 명세서에 기재된 조성물에 티오뉴클레오사이드의 포함은 조성물의 저장 안정성을 향상시킬 수 있다. 이들 실시형태는 또한 발광성 기질을 안정화시키기 위한 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 분해에 대해 발광성 기질을 안정화시키고/시키거나 한 가지 이상의 분해 생성물의 형성을 억제 또는 감소시킬 수 있다. 상기 방법은 유기 용매의 존재 하에 발광성 기질을 유효량의 티오뉴클레오사이드(예를 들어, 225mM)와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 이 접촉시키는 단계는 상기 기재한 조성물을 형성하는 것을 포함할 수 있다.

[0303] 일부 실시형태에서, 상기 기재한 생물발광 복합체를 형성하는 비-발광성(NL) 펩타이드/폴리펩타이드 성분 중 하나 이상은 조성물, 예컨대, 동결건조 분말의 일부로서 발광성 기질의 유무와 상관없이 포함될 수 있다. 이들 조성물은 다른 성분의 유무와 상관없이 검출 플랫폼의 일부에 직접 적용될 수 있거나, 또는 이들은 검출 플랫폼에 적용되는 별개 용액의 일부로서 재구성될 수 있다.

[0304] 코엘렌테라진 및 이의 유사체 및 유도체는 본 명세서에 기재된 생물발광성과 같은 다수의 분석에서 사용되는 완충제 시스템으로의 이들의 재구성과 관련된 문제를 겪을 수 있다. 예를 들어, 코엘렌테라진, 또는 이의 유사체 또는 유도체, 예컨대, 푸리마진은 (예를 들어, 고체 물질의 균질한 미정질 특성으로 인해) 완충제 용액에서 서서히 및/또는 일정하지 않게 용해될 수 있다. 완충제에 의한 희석 전에 유기 용매 중의 용해가 더 빠르고 더 변함없는 결과를 제공할 수 있지만, 코엘렌테라진 화합물은 열적 불안정성과 광-불안정성을 둘 다 포함하여, 저장 시 유기 용액에서 불안정성을 겪을 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 중합체를 추가로 포함한다. 본 명세서에 추가로 기재하는 바와 같이, 중합체의 존재는 분해에 대해 화합물을 안정화시키고, 중합체의 존재는 수 중 또는 수용액 중 화합물의 용해도를 개선시킬 수 있다.

[0305] 중합체는 천연 유래 생체중합체 또는 합성 중합체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체는 천연 유래 생체중합체이다. 적합한 천연 유래 생체중합체는 이당류(예를 들어, 트레할로스 및 말토스), 및 다당류(예를 들어, 풀루란, 덱스트란 및 셀룰로스)를 포함하는, 탄수화물이다. 천연 유래 생체중합체의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체는 말토트리오스 반복 단위를 포함하는 다당류인 풀루란이다. 말토트라이오스는 α-1,4 글리코사이드 결합을 통해 연결되는 3개의 글루코스 단위를 포함하는 삼당류이다. 풀루란 중합체 내의 말토트라이오스 단위는 α-1,6 글리코사이드 결합을 통해 서로 연결된다.

[0306] 일부 실시형태에서, 중합체는 합성 중합체이다. 합성 중합체는 동종중합체, 공중합체 또는 블록 공중합체(예를 들어, 2블록 공중합체, 3블록 공중합체 등)일 수 있다. 적합한 중합체의 비제한적 예는 폴리아민, 폴리에터, 폴리아마이드, 폴리에스터, 폴리카바메이트, 폴리유레아, 폴리카보네이트, 폴리스타이렌, 폴리이미드, 폴리설폰, 폴리우레탄, 폴리아세틸렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌이민, 폴리아이소사이아네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴로나이트릴 및 폴리아릴레이트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 구체적 중합체의 비제한적 예는 폴리(카프롤락톤)(PCL), 에틸렌 비닐 아세테이트 중합체(EVA), 폴리(락트산)(PLA), 폴리(L-락트산)(PLLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트산-코-글리콜산)(PLGA), 폴리(L-락트산-코-글리콜산)(PLLGA), 폴리(D,L-락타이드)(PDLA), 폴리(L-락타이드)(PLLA), 폴리(D,L-락타이드-코-카프롤락톤), 폴리(D,L-락타이드-코-카프롤락톤-코-글리콜라이드), 폴리(D,L-락타이드-코-PEO-코-D,L-락타이드), 폴리(D,L-락타이드-코-PPO-코-D,L-락타이드), 폴리알킬 사이아노아크릴레이트, 폴리우레탄, 폴리-L-라이신(PLL), 하이드록시프로필 메타크릴레이트(HPMA), 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리-L-글루탐산, 폴리(하이드록시산), 폴리무수물, 폴리오쏘에스터, 폴리(에스터 아마이드), 폴리아마이드, 폴리(에스터 에터), 폴리카보네이트, 폴리알킬렌(예를 들어, 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌), 폴리알킬렌 글리콜(예를 들어, 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG)), 폴리알킬렌 테레프탈레이트(예를 들어, 폴리(에틸렌 테레프탈레이트) 등), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐 에터, 폴리비닐 에스터(예를 들어, 폴리(비닐 아세테이트) 등), 폴리비닐 할로겐화물(예를 들어, 폴리(비닐 클로라이드)(PVC) 등), 폴리비닐피롤리돈, 폴리실록산, 폴리스타이렌(PS), 폴리우레탄, 유도체화된 셀룰로스(예를 들어, 알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬 셀룰로스, 셀룰로스 에터, 셀룰로스 에스터, 나이트로 셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스 등), 아크릴산의 중합체("폴리아크릴산")(예를 들어, 폴리(메틸(메트)아크릴레이트)(PMMA), 폴리(에틸(메트)아크릴레이트), 폴리(뷰틸(메트)아크릴레이트), 폴리(아이소뷰틸(메트)아크릴레이트), 폴리(헥실(메트)아크릴레이트), 폴리(아이소데실(메트)아크릴레이트), 폴리(라우릴(메트)아크릴레이트), 폴리(페닐(메트)아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(아이소프로필 아크릴레이트), 폴리(아이소뷰틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트), 폴리다이옥산온 및 이의 공중합체(예를 들어, 폴리하이드록시알카노에이트, 폴리프로필렌 퓨마레이트), 폴리옥시메틸렌, 폴록사머, 폴리(오쏘)에스터, 폴리(뷰티르산), 폴리(발레르산), 폴리(락타이드-코-카

프롤락톤), 트라이메틸렌 카보네이트, 및 이들의 혼합물 및 공중합체를 포함한다.

[0307] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 페이퍼 기질을 추가로 포함한다. 본 명세서에 추가로 기재되는 바와 같이, 페이퍼 기질의 존재는 분해에 대해 화합물을 안정화할 수 있고, 페이퍼 기질의 존재는 수용액 중 화합물의 용해도를 개선시킬 수 있다. 예시적인 페이퍼 기질은 Whatman 상표 페이퍼(예를 들어, W-903 페이퍼, FTA 페이퍼, FTA Elute 페이퍼, FTA DMPK 페이퍼 등), Ahlstrom 페이퍼(예를 들어, A-226 페이퍼 등), M-TFN 페이퍼, FTA 페이퍼, FP705 페이퍼, Bode DNA 수집 페이퍼, 나이트로셀룰로스 페이퍼, 나일론 페이퍼, 셀룰로스 페이퍼, Dacron 페이퍼, 면 페이퍼 및 폴리에스터 페이퍼 및 이들의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0308] 화합물 및 중합체 및/또는 페이퍼 기질에 추가로, 조성물은 추가적인 성분, 예컨대, 완충제, 계면활성제, 염, 단백질 또는 이들의 임의의 조합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 완충제, 예컨대, 인산염 완충제, 붕산염 완충제, 아세테이트 완충제 또는 시트르산염 완충제, 또는 다른 통상적인 완충제, 예컨대, 바이신(bicine), 트라이신, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스), *N*-[트리스(하이드록시메틸)메틸]-3-아미노프로판설폰산(TAPS), 3-[*N*-트리스(하이드록시메틸)메틸아미노]-2-하이드록시프로판설폰산(TAPSO), 2-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]에탄설폰산(HEPES), *N*-[트리스(하이드록시메틸)메틸]-2-아미노에탄설폰산(TES), 피페라진-*N*,*N*′-비스(2-에탄설폰산)(PIPES), 2-(*N*-몰폴리노)에탄설폰산(MES) 등을 포함할 수 있다.

[0309] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 계면활성제를 포함할 수 있다. 예시적인 계면활성제는 비이온성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제 및 양쪽성 계면활성제를 포함한다. 예를 들어, 계면활성제는 비이온성 계면활성제, 예컨대, 솔비탄 20일 수 있다.

[0310] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 염, 예컨대, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘 등을 포함할 수 있다.

[0311] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 단백질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 하류 분석에 첨가될 수 있는 발광성 효소의 표면 흡착을 방지하기 위해 담체 단백질을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 단백질은 소 혈청 알부민(BSA)일 수 있다.

[0312] 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 자율발광을 감소시키는 물질을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 기질은 ATT(6-아자-2-티오티민), ATT의 유도체 또는 유사체, 티오뉴클레오사이드, 티오유레아 등이다. 일부 실시형태에서, 기질은 본 명세서에 참조에 의해 원용된 미국 특허 제9,676,997호에 개시된 티오뉴클레오사이드이다. 일부 실시형태에서, 물질은 자율발광을 감소시키기 위한 용도가 본 명세서에 참조에 의해 원용된 미국 특허 제7,118,878호; 제7,078,181호; 및 제7,108,996호에 개시되어 있는 티오유레아이다.

[0313] 조성물은 동결건조 분말의 형태일 수 있다. 이러한 조성물은 조성물 성분의 혼합물을 건조시킴으로써 제조될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 제1 용액을 형성하기 위해 용매(예를 들어, 유기 용매)에 화합물을 용해시키고, 중합체를 제1 용액에 첨가하여 제2 용액을 형성하고, 이어서, 제2 용액을 건조시켜 조성물을 제공함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 건조시키는 단계는 동결건조를 포함할 수 있다. 이는 조성물을 분말 형태로 제공할 수 있다. 일부 실시형태에서, 건조시키는 단계는 공기 건조를 포함할 수 있다. 이는 가단성 있는 디스크의 형태로 조성물을 제공할 수 있다.

[0314] 일부 실시형태에서(예를 들어, 조성물이 페이퍼 기질보다는 중합체를 포함하는 것), 조성물은 용액의 형태이다. 조성물이 용액일 때, 조성물은 pH가 약 5.5 내지 약 8.0, 예를 들어, 약 6.5 내지 약 7.5일 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 pH가 약 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9 또는 8.0이다.

[0315] **b. 측방유동 성분**

[0316] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 막(예를 들어, 흡수 패드)을 가로질러 측방유동을 용이하게 하기 위해 필요한 접합 패드, 분석막, 샘플 패드 및 다른 성분을 포함하는 측방유동 분석 플랫폼을 제조하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 접합 패드는 측방유동이 적용될 때 표적 분석물 결합제가 접합 패드에서 분석막까지 전달되고, 그 결과 표적 분석물 결합제가 표적 분석물에 결합하고, 생물발광 복합체를 형성할 수 있도록, 접합 패드에 가역적으로 접합되는 적어도 하나의 표적 분석물 결합제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 표적 분석물에 대한 결합을 용이하게 하는 표적 분석물 결합 요소뿐만 아니라 생물발광 복합체의 생물발광 폴리펩타이드 또는 성분, 예컨대, 서열번호 5의 생물발광 폴리펩타이드(NanoLuc 및 이의 변이체), 서열번호 9의 비-발광성(NL) 폴리펩타이드(LgBiT), 서열번호 10의 NL 펩타이드(SmBiT), 서열번호 11의 NL 펩타이드(HiBiT), 서열번호 12의 NL 폴리펩타이드(LgTrip-3546), 서열번호 13의 NL 펩타이드(SmTrip), 서열번호 14의 NL 펩타이드(β9/β10 다이펩타이드) 또는 이들의 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 (예를 들

어, 생물발광 복합체의 생물발광 폴리펩타이드 또는 성분으로부터) 에너지 전달에 의해 활성화될 수 있는 형광단을 포함한다.

[0317] 일부 실시형태에서, 접합 패드는 제1 표적 분석물 결합제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 표적 분석물 결합제는 제1 표적 분석물 결합 요소 및 제1 생물발광 폴리펩타이드 또는 생물발광 복합체의 제1 성분(예를 들어, NL 펩타이드 또는 NL 폴리펩타이드)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 장치를 통해 측방까지 변위될 때 표적 분석물 결합제가 접합 패드에 의해 남아있도록 접합 패드 상에 또는 접합 패드 내에 저장된다.

[0318] 일부 실시형태에서, 접합 패드는 발광성 기질, 예컨대, 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진, JRW-0238, JRW-1404, JRW-1482, JRW-1667, JRW-1743, JRW-1744, 다른 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체, 프로-기질 및/또는 본 명세서에 기재된 다른 기질(예를 들어, 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 접합 패드에 가역적으로 접합된다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 접합 패드 상에 또는 내에서 건조된다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란, 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 중합체 및 발광성 기질을 포함하는 조성물의 일부이다(예를 들어, 상기에 그리고/또는 미국 가출원 특허 일련번호 제62/740,622호에 더욱 상세하게 기재함). 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 조성물 또는 용액, 예컨대, 단백질 완충제의 부분으로서 적용된다. 일부 실시형태에서, 단백질 완충제는 20mM Na_3PO_4; 5% w/v BSA; 0.25% v/v Tween 20; 10% w/v 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 단백질 완충제에 첨가되고, 1시간 동안 37℃에서 기질 또는 매트릭스(예를 들어, 필터 페이퍼 또는 막) 상에서 건조된다. 다른 실시형태에서, 발광성 기질은 분석 방법 또는 시스템의 부분으로서 별개의 시약으로서 적용된다.

[0319] 일부 실시형태에서, 분석 플랫폼은 표적 분석물 검출을 나타내는 생물발광 복합체의 검출을 용이하게 하기 위해 검출 영역 및 제어 영역을 포함하는 분석막을 포함한다. 검출 영역은 막을 가로질러 측방유동의 적용에 의해 변위되지 않도록, 검출 영역에 고정된 적어도 하나의 표적 분석물 결합제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 분석막은 적어도 하나의 표적 분석물 결합제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 폴리펩타이드 또는 생물발광 복합체의 제1 성분(예를 들어, NL 펩타이드 또는 NL 폴리펩타이드)을 포함한다.

[0320] 일부 실시형태에서, 분석막은 복수의 검출 영역을 포함하며, 각 검출 영역은 별개의 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 다중화 능력)를 포함하는 별개의 표적 분석물 결합제를 포함한다.

[0321] 일부 실시형태에서, 분석막은 발광성 기질, 예컨대, 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진, JRW-0238, , JRW-1404, JRW-1482, JRW-1667, JRW-1743, JRW-1744, 다른 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체, 프로-기질 또는 본 명세서에 기재된 다른 기질(예를 들어, 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 분석막, 예를 들어, 발광성 기질, 및 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란, 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된 중합체를 포함하는 조성물의 부분으로서 분석막에 가역적으로 접합되고/되거나 분석막 상에/내에 함유된다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 조성물 또는 용액, 예컨대, 단백질 완충제의 부분으로서 적용된다. 일부 실시형태에서, 단백질 완충제는 20mM Na_3PO_4; 5% w/v BSA; 0.25% v/v Tween 20; 10% w/v 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 단백질 완충제는 20mM Na_3PO_4; 5% w/v BSA; 0.25% v/v Tween 20; 5% w/v 풀루란을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단백질 완충제는 20mM Na_3PO_4; 1 내지 5% w/v BSA; 0.25% v/v Tween 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단백질 완충제는 20mM Na_3PO_4; 1 내지 5% w/v Prionex; 0.25% v/v Tween 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단백질 완충제는 20mM Na_3PO_4; 1 내지 5% w/v BSA, 5mM ATT를 포함한다. 일부 실시형태에서, 단백질 완충제는 20mM Na_3PO_4; 1 내지 5% v/v Prionex, 5mM ATT를 포함한다. 일부 실시형태에서, 단백질 완충제는 20mM Na_3PO_4; 1 내지 5% w/v BSA, 5mM ATT, 5mM 아스코르베이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 단백질 완충제는 20mM Na_3PO_4; 1 내지 5% w/v Prionex, 5mM ATT, 5mM 아스코르베이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 단백질 완충제는 20mM Na_3PO_4; 1 내지 5% w/v BSA, 5mM ATT, 5mM 아스코르베이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 단백질 완충제는 1 내지 5% w/v BSA, 5mM ATT, 5mM 아스코르베이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 단백질 완충제에 첨가되고, 1시간 동안 37℃에서 기질 또는 매트릭스(예를 들어, 필터 페이퍼 또는 막) 상에서 건조된다. 다른 실시형태에서, 발광성 기질은 분석 방법 또는 시스템의 부분으로서 별개의 시약으로서 적용된다.

[0322] **c. 고체상 성분**

[0323] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 검출 영역 및 제어 영역을 포함하는 고체상 검출 플랫폼(예를 들어, 딥스틱 분석 또는 스팟 검사)의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 검출 영역은 검출 영역에 접합된 적어도 하나의 표적 분석물 결합제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 검출 영역은 검출 영역에 접합되지 않는 적어도 하나의 표적 분석물 결합제를 포함한다. 이러한 비-접합 결합제는 검출 영역에(예를 들어, 샘플이 있는 또는 검출 시약의 부분으로서) 첨가될 수 있거나, 접합 없이 검출 영역 상에 또는 검출 영역 내에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 비-접합 결합제는 표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 복합체의 생물발광 폴리펩타이드 또는 성분, 예컨대, 서열번호 5의 생물발광 폴리펩타이드(NanoLuc 및 이의 변이체), 서열번호 9의 비-발광성(NL) 폴리펩타이드(LgBiT), 서열번호 10의 NL 펩타이드(SmBiT), 서열번호 11의 NL 펩타이드(HiBiT), 서열번호 12의 NL 폴리펩타이드(LgTrip-3546), 서열번호 13의 NL 펩타이드(SmTrip), 서열번호 14의 NL 펩타이드(β9/β10 다이펩타이드) 또는 이들의 변이체를 포함한다.

[0324] 일부 실시형태에서, 고체상 검출 플랫폼은 복수의 검출 영역을 포함하며, 각 검출 영역은 별개의 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 다중화 능력)를 포함하는 별개의 표적 분석물 결합제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 별개의 표적 분석물 결합제는 특정 분석을 수행하는 데 필요한 다른 검출 시약(예를 들어, 제2 표적 분석물 결합제, 발광성 기질, 분석 완충제 등) 중 하나 이상을 따라 미량정량판의 웰에 접합(예를 들어, 코팅)될 수 있다. 다른 실시형태에서, 검출 시약은 분석 방법 또는 시스템의 부분으로서(예를 들어, 동결건조케이크 또는 정제의 부분으로서, 분석의 부분으로서 재구성됨) 별개의 시약으로서 적용될 수 있다.

[0325] 검출 플랫폼은 또한 발광성 기질, 예컨대, 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진, JRW-0238, JRW-1404, JRW-1482, JRW-1667, JRW-1743, JRW-1744, 다른 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체, 프로-기질 또는 본 명세서에 기재된 다른 기질(예를 들어, 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 검출 영역에 가역적으로 접합된다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 검출 영역 상에 또는 내에서 안정하게 저장된다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 발광성 기질 및 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란, 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트, 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된 중합체를 포함하는 조성물의 일부이다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 조성물 또는 용액, 예컨대, 단백질 완충제, 검출 시약의 일부로서, 또는 샘플과 함께 적용된다. 일부 실시형태에서, 단백질 완충제는 20mM Na_3PO_4; 5% w/v BSA; 0.25% v/v Tween 20; 10% w/v 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 단백질 완충제에 첨가되고, 1시간 동안 37℃에서 기질 또는 매트릭스(예를 들어, 필터 페이퍼 또는 막, 미량정량판의 개개 웰) 상에서 건조된다. 다른 실시형태에서, 발광성 기질은 분석 방법 또는 시스템의 부분으로서(예를 들어, 동결건조케이크 또는 정제의 부분으로서, 분석의 부분으로서 재구성됨) 별개의 시약으로서 적용된다.

[0326] 본 개시내용의 실시형태는 또한 생물발광 분석에서 사용하기 위한 기질 또는 매트릭스를 생성하기 위한 방법을 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 상기 방법은 표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분 또는 생물발광 복합체의 펩타이드 성분 중 하나를 포함하는 적어도 하나의 표적 분석물 결합제를 함유하는 용액 또는 액체 제형을 생성하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용액은 단백질 완충제, 및 계면활성제, 환원제, 염, 라디칼 제거제, 킬레이트제, 단백질 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 적어도 1종의 부형제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용액은 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함하므로, 표적 분석물 결합제와 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 표적 분석물의 존재 하에 생물발광 분석물 검출 복합체를 형성한다. 일부 실시형태에서, 용액은 발광성 기질을 포함한다.

[0327] 용액 또는 액체 제형을 생성한 후에, 상기 방법은 기질 또는 매트릭스 표면에 용액을 적용하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 기질 또는 매트릭스는 W-903 페이퍼, FTA 페이퍼, FTA Elute 페이퍼, FTA DMPK 페이퍼, Ahlstrom A-226 페이퍼, M-TFN 페이퍼, FTA 페이퍼, FP705 페이퍼, Bode DNA 수집 페이퍼, 나이트로셀룰로스 페이퍼, 나일론 페이퍼, 셀룰로스 페이퍼, Dacron 페이퍼, 면 페이퍼, 및 폴리에스터 페이퍼, 또는 이들의 조합물이다. 다른 실시형태에서, 기질 또는 매트릭스는 플라스틱, 나일론, 금속 또는 이들의 조합물을 포함하는 메쉬이다.

[0328] 방법의 실시형태는 또한 용액이 기질 또는 매트릭스에 적용된 후에 기질 또는 매트릭스를 건조시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용액을 함유하는 기질 또는 매트릭스를 건조시키는 단계는 약 30℃ 내지 65℃, 약 30℃ 내지 60℃, 약 30℃ 내지 55℃, 약 30℃ 내지 50℃, 약 30℃ 내지 45℃, 또는 약 30℃ 내지 40℃의 온도에서 기질 또는 매트릭스를 건조시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 매트릭스 또는 기질은 약 15분 내지 8시간, 약 30분 내지 7시간, 약 45분 내지 6시간, 약 1시간 내지 5시간, 약 2시간 내지 4시간, 약 30분 내지 2시

간, 또는 약 30분 내지 1시간에 건조된다. 일부 실시형태에서, 용액을 함유하는 기질을 건조시키는 단계는 기질을 동결건조 및/또는 냉동시키는 것을 포함한다.

[0329] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 적어도 하나의 표적 분석물 결합제 및/또는 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분을 제1 기질 상에서 건조시키는 단계, 및 발광성 기질을 제2 기질 상에서 건조시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 표적 분석물 결합제 및/또는 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 페이퍼 기반 기질 상에서 건조되고, 발광성 기질은 메쉬 상에서 건조된다(예를 들어, 도 42A 내지 도 42E 참조).

[0330] 이들 실시형태에 따르면, 기질 또는 매트릭스는 표적 분석물을 검출하기 위해 생물발광 분석에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 생물발광 신호는 표적 분석물에 대한 용액을 함유하는 기질 또는 매트릭스의 노출 시 생성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물발광 신호는 표적 분석물의 농도와 비례한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 표적 분석물 결합제 및/또는 생물발광 복합체의 상보성 펩타이드 또는 폴리펩타이드 성분은 본 명세서에 추가로 기재되는 바와 같이 기질 상에서 건조될 때 향상된 안정성을 나타낸다.

[0331] **d. 용액상 성분**

[0332] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 검출 영역 및 제어 영역을 포함하는 (본 명세서에 기재된 바와 같은) 용액상 검출 플랫폼(예를 들어, 96-웰 미량정량판의 웰)의 제조 방법을 제공한다. 예를 들어, 도 33에 나타낸 바와 같이, 본 개시내용의 용액상 플랫폼의 실시형태는 분석물 검출을 용이하게 하기 위해 용액(예를 들어, 완충 용액)에서 재구성될 수 있는 동결건조 케이크 또는 정제에 본 명세서에 기재된 생물발광 복합체의 하나 이상의 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 정제 또는 동결건조케이크는 분석물을 검출하기 위해 반응을 수행하는 데 필수적인 모든 시약을 포함할 수 있고, 용액상 검출 플랫폼의 부분으로서 포함된다(예를 들어, 96-웰 미량정량판의 하나 이상의 웰에 존재한다). 이러한 동결건조케이크 또는 정제는 큐벳, 미량정량판의 웰(예를 들어, 96-웰 미량정량판), 시험관, 대용량 보틀, SNAP 분석 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다수의 상이한 분석 형식과 양립 가능하다.

[0333] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생물발광 복합체의 하나 이상의 성분은 검출 영역에 첨가될 수 있고/있거나 샘플의 존재 또는 부재 하에 검출 영역 내에 이미 존재할 수 있다. 이어서, 검출 시약은 샘플에서 분석물의 검출을 수행하는 것의 부분으로서 재구성될 수 있다(예를 들어, 재수화될 수 있다). 일부 실시형태에서, 검출 시약은 표적 분석물 결합 요소 및 생물발광 복합체의 생물발광 폴리펩타이드 또는 성분, 예컨대, 서열번호 5의 생물발광 폴리펩타이드(NanoLuc 및 이의 변이체), 서열번호 9의 비-발광성(NL) 폴리펩타이드(LgBiT), 서열번호 10의 NL 펩타이드(SmBiT), 서열번호 11의 NL 펩타이드(HiBiT), 서열번호 12의 NL 폴리펩타이드(LgTrip-3546), 서열번호 13의 NL 펩타이드(SmTrip), 서열번호 14의 NL 펩타이드(β9/β10 다이펩타이드) 또는 이들의 변이체를 포함한다.

[0334] 용액상 검출 플랫폼은 또한 발광성 기질, 예컨대, 코엘렌테라진, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-h-h, 푸리마진, JRW-0238, JRW-1404, JRW-1482, JRW-1667, JRW-1743, JRW-1744, 다른 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체, 프로-기질 또는 본 명세서에 기재된 다른 기질(예를 들어, 코엘렌테라진 유사체 또는 유도체)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 발광성 기질 및 풀루란, 트레할로스, 말토스, 셀룰로스, 덱스트란, 폴리스타이렌, 폴리(메트)아크릴레이트, 및 이들의 임의의 조합물로부터 선택된 중합체를 포함하는 조성물의 일부이다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 조성물 또는 용액, 예컨대, 단백질 완충제, 검출 시약의 일부로서, 또는 샘플과 함께 적용된다. 일부 실시형태에서, 발광성 기질은 분석 방법 또는 시스템의 부분으로서 별개의 시약으로서 적용되고, 다른 실시형태에서, 이는 1종 이상의 검출 시약을 포함하는 동결건조케이크 또는 정제의 부분이다.

[0335] **6.정제 분석물**

[0336] 본 개시내용의 실시형태는 표적 분석물의 검출/정량화에서의 용도를 발견하며, 표적 분석물 결합 요소를 통해 표적 분석물에 결합하거나 이와 상호작용할 수 있는 표적 분석물 결합제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 분석물의 그룹 또는 분류에 결합할 수 있는 표적 분석물 결합 요소(예를 들어, 일반적으로 항체에 결합하는 단백질 L)를 포함하고, 이러한 결합 요소는 본 명세서에서 "비-특이적" 등으로서 지칭될 수 있고; 다른 실시형태에서, 표적 분석물 결합제는 특정 분석물(예를 들어, 항원 결합 단클론성 항체)에 결합할 수 있는 표적 분석물 결합 요소를 포함하며, 이러한 결합 요소는 본 명세서에서 "표적 특이적" 등으로서 지칭될 수 있다.

[0337] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합제 및 대응하는 표적 분석물 결합 요소는 질환 상태 또는 환경 조건과 관

련된 1종 이상의 분석물을 검출하도록 생성된다. 표적 분석물 결합 요소는 항체(예를 들어, 다클론성, 단클론성, 및/또는 재조합), 항체 단편(예를 들어, Fab, Fab', F(ab')$_2$, Fv, scFv, Fd, 가변 경쇄, 가변 중쇄, 다이어바디, scFv 등), 단백질 A, 단백질 A의 Ig 결합 도메인, 단백질 G, 단백질 G의 Ig 결합 도메인, 단백질 A/G, 단백질 A/G의 Ig 결합 도메인, 단백질 L, 단백질 L의 Ig 결합 도메인, 단백질 M, 단백질 M의 Ig 결합 도메인, 올리고뉴클레오타이드 프로브, 펩타이드 핵산, DARPin, 앱타머, 애피머, 정제된 단백질(예를 들어, 분석물 그 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질 중 하나), 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0338] 일부 실시형태에서, 표적 분석물 결합 요소는 항체(표적 분석물), 예컨대, 대상체가 병원균으로 감염되었다는 것을 나타낼 수 있는 병원균에 대한 면역원성 반응에 반응하여 대상체에 의해 생성된 항체에 의해 인식되는 항원 또는 에피토프를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 지카 바이러스, 뎅기 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 황열 바이러스, 및/또는 치쿤구니아 바이러스에 대한 항체이며, 표적 분석물 결합 요소는 항체에 의해 특이적으로 인식되는 면역원성 에피토프이다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 Hep A, B, C, D 또는 E에 대한 항체이다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 볼거리, 홍역, 풍진, RSV, EBV, 포진, 인플루엔자, 수두 대상포진, 태아기 지카 또는 1, 2 또는 3형 파라인플루엔자에 대한 항체이다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 아보바이러스, HIV, 태아기 간염, CMV, 한타바이러스, 소아마비 바이러스 또는 파보바이러스에 대한 항체이다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 진드기 매개 질환(예를 들어, 라임병)에 대한 항체이다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 보르데텔라 퍼투시스(Bordetella pertussis), 뉴모코커스(pneumococcus), 클라미디아(chlamydia), 스트렙토코커스(streptococcus), 마이코플라즈마 뉴모니아(M. pneumoniea), 스트렙토코커스 뉴모니아(S. pneumonie), 시겔라(shigella) 생성 박테리아, 이콜라이(E. coli), 엔테로박터(Enterobacter), 매독, 임질에 대한 항체이다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 ANA, 카디오리핀(Cardiolipin), 셀리악병, 인슐린, GAD65, IA-2, 레티쿨린, 타이로글로불린, RNP, 세포질 호중구, 타이로트로핀 수용체, 타이로퍼옥시다제, 혈소판 항체, PLAR2, 심근경색증, GBM, 조직 트랜스글루타미나제 또는 갑상선 자극 호르몬에 대한 자가항체이다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 독소 또는 독소(예를 들어, 디프테리아, 파상풍)에 대한 항체이다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 기생충 또는 기생충(예를 들어, 선모충, 선모충증, 트리파노소마 크루지(trypanosoma cruzi), 톡소플라즈마 곤디(Toxoplasma gondii))에 대한 항체로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 표적 분석물은 치료 생물제제 또는 치료 생물 제제(베돌리주맙, 아달리무맙, 인플릭시맙, 서틸리주맙, 엔타너셉트, 옵디보, 키트루다(Keytruda), 이필리무맙, 우스테키누맙, 세쿠키누맙, 구셀쿠맙, 토실리주맙, 리툭시맙, 파니투무맙, 트라스투주맙, 세툭시맙, 오파투무맙, 에프트라투주맙, 아바타셉트, 토파시티닙)에 대한 항체이다.

[0339] 다른 표적 분석물은 병원균 유기체, 예컨대, 바이러스, 박테리아, 원생동물, 프라이온, 진균, 기생선충 또는 기타 미생물과 관련된 공지된 바이오마커를 포함한다. 질환 바이오마커는 병원성 유기체 그 자체의 마커 및/또는 병원성 유기체에 의한 감염에 대한 대상체 반응의 마커를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 분석 및 방법을 이용하여 검출될 수 있는 질환은 다음 중 임의의 것을 포함한다: 아시네토박터(Acinetobacter) 감염(아시네토박터 바우만니(Acinetobacter baumannii)), 방선균증(악티노마이세스 스라엘리(Actinomyces sraelii), 악티노마이세스 게렌세리아(Actinomyces gerencseriae) 및 프로피오니박테리움 프로피오니쿠스(Propionibacterium propionicus)), 아프리카 수면병 또는 아프리카 트리파노소마증(African trypanosomiasis)(트리파노소마 브루세이(Trypanosoma brucei)), AIDS(HIV), 아메바증(Amebiasis)(이질아메바), 아나플라즈마증(아나플라스마 종), 광동주혈선충증(안지오스트롱질루스(Angiostrongylus)), 고래회충증(아니사키스(Anisakis)), 탄저병(바실루스 안트라시스(Bacillus anthracis)), 아르카노박테리움 헤몰리티쿰(Arcanobacterium haemolyticum) 감염(아르카노박테리움 헤몰리티쿰), 아르헨틴 티간(Argentine Teagan) 열(후닌 바이러스), 회충증(아스카리스 럼브리코이드(Ascaris lumbricoides)), 아스페르길루스증(아스페르길루스 종), 아스트로바이러스 감염(아스트로바이러스과), 바베스열원충증(바베시아 종), 바실러스 세레우스(Bacillus cereus) 감염(바실러스 세레우스), 박테리아 뉴모니아(Bacterial pneumonia)(다중 박테리아), 박테로이데스 감염(박테로이데스 종), 발란티듐증(발란티듐 콜라이(Balantidium coli)), 바르토넬라병(바르토넬라), 베이리사카리스(Baylisascaris) 감염(베이리사카리스 종), BK 바이러스 감염(BK 바이러스), 흑색 사모증(피에드라이아 호르타(Piedraia hortae)), 블라스토사이토시스증(블라스토시스티스 종), 분아균증(블라스토마이시스 더마티티디스(Blastomyces dermatitidis)), 볼리비아 출혈열(마츄포 바이러스), 브라질 출혈열(사비아 바이러스), 브루셀라병(브루셀라 종), 선페스트(예르시니아 페스티스(Yersinia Pestis)), 버크홀데리아(Burkholderia) 감염(보통 부르크홀데리아 세파시아(Burkholderia cepacia) 및 기타 버크홀데리아 종), 부룰리 궤양(마이코박테륨 울세란스(Mycobacterium ulcerans)), 칼시바이러스 감염(칼시바이러스과), 캄필로박터증(캄필로박터 종), 칸디다증(보통 칸디다 알비칸스(Candida albicans) 및 기타 칸디다종), 캐리온병(바르토넬라 바실리포르미스(Bartonella

bacilliformis)), 고양이할퀴병(바르토넬라 헨셀라에(Bartonella henselae)), 봉와직염(보통 A군 스트렙토코커스 및 스타필로코커스), 샤가스병(트루즈트리파노소마(Trypanosoma cruzi)), 연성 하감(헤모필루스 듀크레이), 수두(수두 대상포진 바이러스 또는 VZV), 치쿤구니야(알파바이러스), 클라미디아(클라미디아 트라크마티스(Chlamydia trachomatis)), 콜레라(비브리오 콜레라(Vibrio cholerae)), 색소모세포진균증(보통 폰세시아 페드로소이(Fonsecaea pedrosoi)), 키트리디오미코시스(바트라코키트리움 덴드라바티디스(Batrachochytrium dendrabatidis)), 간흡충증(클로노르키스 시넨시스(Clonorchis sinensis)), 클로스트리듐 디피실(Clostridium difficile) 대장염(클로스트리듐 디피실), 콕시디오이데스 진균증(콕시디오이데스 이미티스(Coccidioides immitis) 및 콕시디오이데스 포사다시(Coccidioides posadasii)), 콜로라도 진드기열(콜로라도 진드기열 바이러스 또는 CTFV), 감기(보통 리노바이러스 및 코로나바이러스), 크로이츠펠트-야콥병(PRNP), 크림 반도 콩고 유행성 출혈열(크림-콩고 출혈열 바이러스), 크립토콕쿠스증(크립토코커스 네오포르만스(Cryptococcus neoformans)), 크립토스포리디움증(크립토스포리듐 종), 피부 유주증(보통 브라질구충(Ancylostoma braziliense); 다수의 다른 기생충), 원포자충증(사이클로스포라 카예타넨시스(Cyclospora cayetanensis)), 유구낭미충증(갈고리 촌충(Taenia solium)), 거대세포바이러스 감염 (거대세포바이러스), 뎅기열(뎅기 바이러스: DEN-1, DEN-2, DEN-3 및 DEN-4), 데스모데스무스(Desmodesmus) 감염(녹조 데스모데스무스 갑각류), 디엔트아메바증(이핵아메바(Dientamoeba fragilis)), 디프테리아(코리네박테리움 디프테리아(Corynebacterium diphtheriae)), 열두조충증(디필로보트리움(Diphyllobothrium)), 메디나충증(드라쿤쿨루스 메디넨시스(Dracunculus medinensis)), 에볼라 출혈열(에볼라바이러스 또는 EBOV), 포충증(에키노코쿠스 종), 에를리키아증(에를리키아 종), 요충증(엔테로비우스 버미쿨라리스(Enterobius vermicularis)), 엔테로코커스 감염(엔테로코커스 종), 엔테로바이러스 감염(엔테로바이러스 종), 유행 발진티푸스(리케차 프로와제키(Rickettsia prowazekii)), 전염성 홍반(파보바이러스 B19), 돌발진(인간 포진바이러스 6 또는 HHV-6; 인간 포진바이러스 7 또는 HHV-7), 간질증(파스키올라 헤파티카(Fasciola hepatica) 및 파스키올라 기간티카(Fasciola gigantica)), 비대흡충증(파시올롭시스 버스키(Fasciolopsis buski)), 치명적 가족성 불면증(PRNP), 필라리아병(필라리오이데아(Filarioidea) 슈퍼패밀리), 푸소박테륨(Fusobacterium) 감염(푸소박테륨 종), 가스 괴저병(Gas gangrene)(보통 클로스트리듐 페르프린젠스(Clostridium perfringens); 기타 클로스트리듐 종), 지오트리쿰증(지오트리쿰 칸디덤(Geotrichum candidum)), 게르스트만-슈트로이슬러-샤인커병 증후군(PRNP), 지아디아증(람블편모충), 마비저(부르크홀데리아 말레이(Burkholderia mallei)), 인체감염증(유극악구충 및 강극악구충), 임질(네이세리아 고노레아(Neisseria gonorrhoeae)), 서혜부 육아종(클렙시엘라 그라누로마티스(Klebsiella granulomatis)), A군 스트렙토코커스 감염(스트렙토코커스 피오게네스(Streptococcus pyogenes)), B군 스트렙토코커스 감염(스트렙토코커스 아갈락티아(Streptococcus agalactiae)), 헤모필루스 인플루엔자(Haemophilus influenzae) 감염(헤모필루스 인플루엔자), 수족구병(엔테로바이러스, 주로 콕사키 A 바이러스 및 엔테로바이러스 71 또는 EV71), 한타바이러스 폐 증후군(신 놈브레(Sin Nombre) 바이러스), 하트랜드 바이러스병(하트랜드 바이러스), 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori) 감염(헬리코박터 파일로리), 용혈성-요독성 증후군(에스케리키아 콜라이 O157:H7, O111 및 O104:H4), 신증후군을 수반하는 출혈열(분야비리대과), A형 간염(A형 간염 바이러스), B형 간염(B형 간염 바이러스), C형 간염(C형 간염 바이러스), D형 간염(D형 간염 바이러스), E형 간염(E형 간염 바이러스), 단순 포진(단순 포진 바이러스 1 및 2(HSV-1 및 HSV-2)), 히스토플라스마증(히스토플라스마 캡슐라툼(Histoplasma capsulatum)), 구충 감염(십이지장충 및 아메리카 구충), 인간 보카바이러스 감염(인간 보카바이러스 또는 HBoV), 인간 유윈기 에를리히증(ewingii ehrlichiosis)(에를리키아 유윈기(Ehrlichia ewingii)), 인간 과립구성 아나플라즈마증(granulocytic anaplasmosis)(아나플라즈마 파고사이토필룸(Anaplasma phagocytophilum)), 인간 메타뉴모바이러스 감염(인간 메타뉴모바이러스 또는 hMPV), 인간 단핵구 에를리히아증(에를리히아 샤펜시스(Ehrlichia chaffeensis)), 인간 파필로마바이러스(HPV) 감염(인간 파필로마바이러스 또는 HPV), 인간 파라인플루엔자 바이러스 감염 (인간 파라인플루엔자 바이러스 또는 HPIV), 왜소조충증(소형조충 및 쥐조충), 엡스타인-바르 바이러스 감염성 단핵구증(엡스타인-바르 바이러스 또는 EBV), 인플루엔자(오쏘믹소바이러스과), 포자충증 (사람등포자충), 킨젤라 킹가(Kingella kingae) 감염(킨젤라 킹가), 쿠루(PRNP), 라싸열(라싸 바이러스), 레지오넬라증(레지오넬라 뉴모필라(레지오넬라 뉴모필라)), 레지오넬라증(레지오넬라 뉴모필라(Legionella pneumophila)), 리슈만편모충증(리슈마니아 종), 한센병 (마이코박테리움 레프라에(Mycobacterium leprae) 및 마이코박테리움 레프로마토시스(Mycobacterium lepromatosis)), 렙토스피라증(렙토스피라 종), 리스테리아병(리스테리아 모노사이토게네스), 라임병(보렐리아 부르도페리(Borrelia burgdorferi), 보렐리아 가리니(Borrelia garinii) 및 보렐리아 아프젤리(Borrelia afzelii), 림프사상충증(반크롭트사상충 및 말레이사상충), 림프구성 맥락수막염(림프구성 맥락수막염 바이러스 또는 LCMV), 말라리아(플라스모듐 종), 마르부르크 출혈열(마르부르크 바이러스), 홍역(홍역 바이러스), 중동 호흡기 증후군(중동 호흡기 증후군 코로나바이러스), 유비저(부르콜데리아 슈도말레이(Burkholderia pseudomallei)), 수막구균성 질환(네이세리아 메닌기

티디스(Neisseria meningitidis)), 요코가와흡충증(보통 요코가와 흡충), 미포자충병(마이크로스포리디아 필럼(Microsporidia phylum)), 물사마귀 전염성 연속종(물사마귀 바이러스 또는 MCV), 원숭이 두창(원숭이 두창 바이러스), 볼거리(볼거리 바이러스), 뮤린 티푸스(리케차 티피(Rickettsia typhi)), 마이코플라스마 폐렴(마이코플라스마 뉴모니아(Mycoplasma pneumoniae)), 진균종(수많은 종의 박테리아(악티노마이세토마(Actinomycetoma)) 및 진균(진균종)), 구더기증(기생 쌍시류 파리 애벌레), 신생아 결막염(가장 통상적인 클라미디아 트라코마티스(Chlamydia trachomatis) 및 네이세리아 고노로에아(Neisseria gonorrhoeae)), 노로바이러스(노로바이러스), 노카르디아증(보통 노카르디아 아스테로이데스(Nocardia asteroides) 및 기타 노카르디아 종), 회선사상충증(회선사상충), 갑흡충증(타이간흡충(Opisthorchis viverrini) 및 고양이간흡충(Opisthorchis felineus)), 파라콕시디오이데스 진균증(파라콕시디오이데스 브라질리엔시스(Paracoccidioides brasiliensis)), 폐흡충증(보통 웨스터만폐흡충 및 기타 폐흡충 종), 파스튜렐라병(파스튜렐라 종), 머릿니 감염증(머릿니), 구슬증(코로모이), 음모슬증(프티우스 퓨비스(Phthirus pubis)), 백일해(보르데텔라 퍼투시스), 흑사병(예르시니아 페스티스(Yersinia pestis)), 폐구균 감염(스트렙토코커스 뉴모니아(Streptococcus pneumoniae)), 뉴모시스티스 뉴모니아(Pneumocystis pneumonia)(뉴모시스티스 이베로치(Pneumocystis jirovecii)), 폐렴(다수의 원인), 소아마비(폴리오바이러스), 프레보텔라 감염(프레보텔라 종), 원발성 아메바성 수막뇌염(보통 네글레리아 파울러리(Naegleria fowleri)), 진행성 다소성 백질뇌염(JC 바이러스), 앵무새병(크라미도필라 프시타시(Chlamydophila psittaci)), Q열(콕시엘라 부르네티드(Coxiella burnetiid)), 광견병(광견병 바이러스), 재귀열(보렐리아 헤름시(Borrelia hermsii), 회귀열 보렐리아 및 기타 보렐리아 종), 호흡기 세포융합 바이러스 감염(호흡기 세포융합 바이러스(RSV)), 리노스포리듐증(리노스포리듐 세베리(Rhinosporidium seeberi)), 리노바이러스 감염(리노바이러스), 리케차 감염(리케차 종), 리케차 두창(리케차 아카리(Rickettsia akari)), 리프트 밸리열(리프트 밸리열 바이러스), 록키산 홍반열(리케차 리케차(Rickettsia rickettsia)), 로타바이러스 감염(로타바이러스), 풍진(풍진 바이러스), 살모넬라증(살모넬라종), 중증 급성 호흡기 증후군(SARS 코로나바이러스), 옴(옴 진드기), 성홍열(A군 스트렙토코커스 종), 주혈흡충증(주혈흡충 종), 패혈증(다수의 원인), 시겔라증(시겔라 종), 대상포진(수두대상포진 바이러스 또는 VZV), 두창(대두창 또는 소두창), 스포로트릭스증(스포로트릭스 셴키(Sporothrix schenckii)), 스타필로코커스 식중독(포도상구균종), 스타필로코커스 감염(스타필로코커스 종), 간충증(분선충), 아급성 경화범뇌염(홍역 바이러스), 매독(트레포네마 팔리둠(Treponema pallidum)), 조충증(타이니아 종), 파상풍(클로스트리듐 테타니(Clostridium tetani)), 백선성 모창(보통 백선균 종), 머리 백선(보통 트리코피톤 톤슈란스(Trichophyton tonsurans)), 체부백선(보통 트리코피톤 종), 완선(보통 에피더모피톤 플로코섬(Epidermophyton floccosum), 트리코피톤 루브럼(Trichophyton rubrum) 및 트리코피톤 멘타그로피테스(Trichophyton mentagrophytes)), 티네아 만넘(Tinea manum)(트리코피톤 루브럼(Trichophyton rubrum)), 흑색선(보통 호르타에 워넥키(Hortaea werneckii)), 무좀(보통 트리코피톤 종(Trichophyton species)), 조갑백선(보통 트리코피톤 종), 전풍(말라세지아 종), 개회충증(개회충 또는 고양이 회충), 톡소카라증(개회충 또는 고양이 회충), 톡소플라스마증(톡소플라스마원충(Toxoplasma gondii)), 트라코마(클라미디아 트라코마티스(Chlamydia trachomatis)), 선모충증(선모충), 트리코모나스 감염증(질편모충(Trichomonas vaginalis)), 편충증(편충), 결핵(보통 결핵균), 툴라레미아(프란시셀라 툴라렌시스(Francisella tularensis)), 장티푸스열(살모넬라 엔테리카 (Salmonella enterica)아종 엔테리카, 혈청형 티피), 티푸스열(리케차), 유레아플라스마 유레알리티쿰(Ureaplasma urealyticum) 감염(유레아플라스마 유레알리티쿰), 계곡열(콕시디오이데스 이미티스(Coccidioides immitis) 또는 콕시디오이데스 포사다시(Coccidioides posadasii)), 베네수엘라 말 뇌염(베네수엘라 말 뇌염 바이러스), 베네수엘라 출혈열(구아나리토 바이러스), 비브리오 패혈증 감염(비브리오 불니피쿠스(Vibrio vulnificus)), 비브리오 파라헤모리티쿠스(Vibrio parahaemolyticus) 장염(비브리오 파라헤모리티쿠스), 바이러스성 폐렴(다수의 바이러스), 웨스트 나일열(웨스트 나일 바이러스), 백색사모(트리코스포론 베이겔리(Trichosporon beigelii)), 예르시니아 슈도투베르쿨로시스(Yersinia pseudotuberculosis) 감염(예르시니아 슈도투베르쿨로시스(Yersinia pseudotuberculosis)), 예르시니아증(예르시니아 엔테로콜리티카(Yersinia enterocolitica)), 황열(황열 바이러스), 접합진균증(털곰팡이목(털곰팡이증) 및 곤충곰팡이목(곤충곰팡이증)) 및 지카열(지카 바이러스).

[0340] **7.검출, 정량화 및 진단 방법**

[0341] 본 개시내용의 실시형태는 표적 분석물 검출을 위해 생물발광 폴리펩타이드 또는 생물발광 복합체(및 이의 성분; 예를 들어, 비-발광성 펩타이드 또는 폴리펩타이드)를 사용하는 분석 플랫폼(예를 들어, 고체상 검출 플랫폼 또는 측방유동 분석)을 이용하여 샘플에서 표적 분석물을 검출 및/또는 정량화하는 방법을 포함한다. 실시형태는 또한 질환 상태를 진단하거나, 또는 샘플에서 분석물을 검출 및/또는 정량화하는 것에 기반하여 환경 조건을 평가하는 방법을 포함한다.

[0342] 일부 실시형태에서, 샘플에서 분석물을 검출하는 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 측방유동 분석 시스템 또는 고체상 검출 플랫폼을 이용하는 단계를 포함한다. 이들 실시형태에 따르면, 상기 방법은 샘플 패드에 샘플을 적용하는 단계, 샘플 패드에서 접합 패드까지, 이어서, 접합 패드에서 검출 영역까지, 그리고 분석막 상의 제어 영역까지의 샘플의 유동을 용이하게 하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 표적 분석물이 샘플에서 검출될 때, 제1 표적 분석물 결합제와 제2 표적 분석물 결합제는 적어도 하나의 검출 영역에서 분석물 검출 복합체를 형성하는 표적 분석물을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 샘플 첨가, 시약(예를 들어, 검출 시약) 첨가, 세척, 대기(waiting) 등 중 하나 이상의 단계를 포함한다.

[0343] 일부 실시형태에서, 샘플은 대상체로부터의 생물학적 샘플, 예컨대, 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 대변, 뇌 척수액, 사이질액 및 타액이다. 다른 실시형태에서, 샘플은 천연 또는 산업 환경으로부터의 샘플, 예컨대, 물 샘플, 토양 샘플, 식물 샘플, 식품 샘플, 음료 샘플, 오일 및 산업용 유체 샘플이다. 상기 방법은 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호를 검출함으로써 샘플에서 표적 분산물을 검출하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 샘플에서 표적 분석물은 분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호에 기반하여 정량화된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 샘플을 얻은 대상체를 분석물의 검출에 기반하여 질환이 있는지 없는지를 진단하는 단계를 포함한다.

[0344] **8.경쟁**

[0345] 본 명세서의 일부 실시형태는 샘플에서 표적 분석물을 검출/정량화하기 위해 샘플에서 표지된 분석물과 표적 분석물 사이의 경쟁을 이용한다. 예시적인 실시형태는 (i) 본 명세서에 기재된 검출 가능한 요소(예를 들어, NanoLuc®-기반 기술(예를 들어, NanoLuc, NanoBiT, NanoTrip, NanoBRET 또는 이들의 변이체의 성분(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드 등)))로 표지된 분석물(예를 들어, 표적 분석물과 동일 또는 유사), 및 (ii) 표적 분석물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 제2 검출 가능 요소(예를 들어, NanoLuc®-기반 기술(예를 들어, NanoLuc, NanoBiT, NanoTrip, NanoBRET, 또는 이의 변이체의 성분(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드 등))에 융합 또는 연결)에 대한 결합 모이어티의 용도를 포함한다. 샘플로부터의 표적 분석물의 부재 하에, 검출 가능한 요소는 시스템에 의해 생성되는 검출 가능한 신호를 (예를 들어, 검출 가능한 요소 사이의 상보성을 통해, BRET 등을 통해) 생성한다. 시스템이 샘플(예를 들어, 생물학적 샘플, 환경 샘플 등)에 노출될 때, 표적 분석물이 샘플에 존재한다면(표지된 분석물이 복합체 밖에서 완성된다면) 생물발광 신호는 감소된다.

[0346] 본 명세서의 다양한 실시형태는 소분자 검출을 위해 이러한 경쟁 면역분석을 이용한다. 일부 실시형태에서, 표적 소분자는 독소(예를 들어, 마이코톡신 등), 대사물질(예를 들어, 아미노산, 글루코스 분자, 지방산, 뉴클레오타이드, 콜레스테롤, 스테로이드 등), 비타민(예를 들어, 비타민 A, 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B3, 비타민 B5, 비타민 B7, 비타민 B9, 비타민 B12, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 H 또는 비타민 K 등), 보조효소 또는 보조인자(예를 들어, 보조효소 A, 보조효소 B, 보조효소 M, 보조효소 Q, 사이티딘 삼인산염, 아세틸 보조효소 A, 환원된 니코틴아마이드 아데닌 다이뉴클레오타이드(NADH), 니코틴아마이드 아데닌(NAD+), 뉴클레오타이드 아데노신 모노포스페이트, 뉴클레오타이드 아데노신 삼인산염, 글루타티온, 헴, 리포아마이드, 몰리브도프테린, 3'-포스포아데노신-5'-포스포설페이트, 피롤로퀴놀린 퀴논, 테트라하이드로바이오프테린 등), 바이오마커 또는 항원(예를 들어, 적혈구생성소(EPO), 페리틴, 엽산, 헤모글로빈, 알칼리성 포스파타제, 트랜스페린, 아포지질단백질 E, CK, CKMB, 부갑상선 호르몬, 인슐린, 콜레스테릴 에스터 전달 단백질(CETP), 사이토카인, 사이토크롬 c, 아포지질단백질 AI, 아포지질단백질 AII, 아포지질단백질 BI, 아포지질단백질 B-100, 아포지질단백질 B48, 아포지질단백질 CII, 아포지질단백질 CIII, 아포지질단백질 E, 트라이글리세라이드, HD 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 레시틴 콜레스테롤 아실트랜스퍼라제, 파락소나제, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 아스파르테이트 트랜스퍼라제(AST), CEA, HER-2, 방광 종양 항원, 타이로글로불린, 알파-태아단백질, PSA, CA 125, CA 19.9, CA 15.3, 렙틴, 프로락틴, 오스테오포닌, CD 98, 파신(fascin), 트로포닌 I, CD20, HER2, CD33, EGFR, VEGFA 등), 약물(카나비노이드(예를 들어, 테트라하이드로카나비놀(THC), 카나비다이올(CBD) 및 카나비놀(CBN) 등), 오피오이드(예를 들어, 헤로인, 오퓸, 펜탄일 등), 자극제(예를 들어, 코카인, 암페타민, 메트암페타민 등), 클럽 약물(예를 들어, MDMA, 플루니트라제팜, 감마-하이드록시뷰티레이트 등), 해리성 약물(예를 들어, 케타민, 펜사이클리딘, 샐비어, 덱스트로메토르판 등), 환각제(예를 들어, LSD, 메스칼린, 프실로사이빈 등) 등), 폭발물(예를 들어, 2,4,6-트라이나이트로톨루엔(TNT) 및 헥사하이드로-1,3,5-트라이나이트로-1,3,5-트라이아진(RDX), 펜타에리트리톨 테트라나이트레이트(PETN) 등), 독성 화학물질(예를 들어, 타분(GA), 사린(GB), 소만(GD), 사이클로사린(GF), 2-(다이메틸아미노)에틸 N, N-다이메틸포스포르아미도플루로이데이트(GV), VE, VG, VM, VP, VR, VS 또는 VX 신경 제제) 등이다.

[0347] 일부 실시형태에서, 소분자 검출 면역분석, 예컨대, 실시예 5에 예시된 것 등은 고체상, 측방유동 및 본 명세서

에 기재된 다른 분석 및 장치에서 수행된다.

[0348] **9.실시예**

[0349] 본 명세서에 기재된 본 개시내용의 방법의 다른 적합한 변형 및 적용은 용이하게 적용 가능하며, 인식 가능하고, 본 개시내용의 범주 또는 본 명세서에 개시된 양상 및 실시형태로부터 벗어나는 일 없이 적합한 균등물을 이용하여 이루어질 수 있다는 것은 당업자에게 용이하게 명확할 것이다. 이제 본 개시내용을 더욱 상세하게 기재하며, 이는 단지 본 개시내용의 일부 양상 및 실시형태를 예시하기 위한 것으로 의도되며 본 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 고려되어서는 안 되는 다음의 실시예를 참조로 하여 더욱 명확하게 이해될 것이다. 본 명세서에 언급된 모든 논문의 참고문헌, 미국 특허 및 간행물의 개시내용은 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다.

[0350] 본 개시내용은 다음의 비제한적 실시예에 의해 예시되는 다수의 양상을 가진다.

[0351] **실시예 1**

[0352] **고체상 물질**

[0353] 도 3에 나타내는 바와 같이, 본 개시내용의 생물발광 복합체의 성분은 고체 지지체 기질(예를 들어, 막)에 적용된 후에 검출 가능한 생물발광을 생성한다. NanoLuc® 성분(예를 들어, 표적 분석물 결합제)으로 표지된 항체를 차단(완충제 1; 좌측 패널 및 우측 패널 상의 상부 2개의 막) 또는 비차단(완충제 2; 좌측 및 우측 패널 상의 하부 2개의 막) 중 하나인 막에 적용하고, 이어서, 질소를 이용하여 실온에서 또는 질소 없이 37℃에서 건조시켰다. Imagequant LAS4000 영상화 플랫폼(1초 노출)을 이용하여, 이들 조건 하에 검출 가능한 생물발광을 생성하였다. 이들 결과는 본 개시내용의 생물발광 복합체의 성분이 시약 건조 및 고체상 물질에 대한 적용, 및 다양한 온도에 노출 및 가공 조건을 수반할 수 있는 고체상 및 측방유동 분석 플랫폼에서 성공적으로 사용될 수 있다는 것을 입증한다.

[0354] 도 4에 나타낸 바와 같이, 생물발광 복합체의 성분은 막 및 페이퍼-기반 고체 지지체 매트릭스에 적용된 후에 검출 가능한 생물발광을 생성한다. 완충제, 기질(예를 들어, 푸리마진) 및 생물발광 복합체의 두 상보성 성분(예를 들어, HiBiT 및 LgBiT)을 포함하는 조성물을 나이트로셀룰로스 막(좌측 3개의 패널), 또는 필터 페이퍼(중간 3개의 패널에 나타낸 Whatman 541; 우측 3개의 패널에 나타낸 Whatman 903)에 적용하였다. 이어서, 성분을 건조시키고, 4℃에서 운송하고, 이어서, LAS4000 영상화 플랫폼(30초 및 5분 노출)을 이용하여 24시간 후에 시험하였다. 검출 가능한 생물발광을 이들 조건 하에 생성하였고, 필터 페이퍼 매트릭스는 생물발광 신호가 나이트로셀룰로스 막보다 더 밝아지는 것을 가능하게 하였다. 유리 및 합성 섬유(예를 들어, Ahlstrom 등급 8950)로 제조한 매트릭스는 또한 검출 가능한 생물발광 신호(데이터 미제시)를 수득하였는데, 이는 본 개시내용의 생물발광 복합체 성분이 다양한 매트릭스 물질과 함께 성공적으로 사용될 수 있다는 것을 입증한다.

[0355] **실시예 2**

[0356] **생물발광 복합체를 이용하는 표적 분석물의 검출**

[0357] 도 5에 나타내는 바와 같이, 본 개시내용의 생물발광 복합체(예를 들어, 비-발광성 펩타이드 및 폴리펩타이드)의 성분은 표적 분석물 인식을 위한 표적 분석물 결합제로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 도 5(좌측 패널)에 나타낸 바와 같이, 다클론성 염소 항-마우스 IgG3 항체(예를 들어, 표적 분석물 결합 요소)를 생물발광 복합체의 구성(예를 들어, LgBiT 및 SmBiT)에 접합시켰다. 표적 분석물(예를 들어, 마우스 IgG3)의 존재 하에, 생물발광 복합체를 형성하고, 생물발광 복합체 성분의 상보적 상보작용으로부터 생물발광 신호가 생성되었고(도 5, 우측 패널) 표적 분석물 농도가 증가됨에 따라 신호는 증가되었다. 이들 결과는 본 개시내용의 생물발광 복합체 성분을 이용하여 표적 분석물을 검출하는 것의 실현 가능성을 입증한다.

[0358] 도 6에 나타낸 바와 같이, 본 개시내용의 실시형태는 표적 분석물 인식을 위한 표적 분석물 결합제로서 생물발광 복합체 성분을 이용하는 고체상 분석 플랫폼을 포함한다. 나타낸 바와 같이 Whatman 903 필터 페이퍼 상에서 4가지 검사 스팟을 제조하고, 이후에 표적 분석물을 첨가하였다(도 6, 상부 패널). 일 실시형태에서, 생물발광 복합체 성분(예를 들어, SmBiT)에 접합된 20ng의 염소-항-마우스, 및 생물발광 복합체의 상보성 성분(예를 들어, LgBiT)에 접합된 20ng의 염소-항-마우스를 5㎕의 단백질 완충제(20mM Na_3PO_4; 5% w/v BSA; 0.25% v/v Tween 20; 10% w/v 수크로스)에서 각각 제조하고, 표시한 위치에서 페이퍼 상에 37℃에서 1시간 동안 건조시켰다. 추가적으로, 5㎕의 에탄올 중 푸리마진의 5mM 용액에 15분 동안 고진공 하에 표시된 바와 같이 스팟에 적용하였다(도 6, 상부 패널). 이어서, 제조된 스팟을 1주 동안 4℃에서 저장하였다. 입증된 바와 같이, 표적 분석

물(예를 들어, 마우스 IgG3; 스팟 #2)의 존재 하에, 생물발광 복합체를 형성하고, 생물발광 복합체 성분의 상보적 상보작용으로부터 생물발광 신호가 생성되었다(도 6, 하부 패널). 표적 분석물이 존재하지 않는 배경 생물발광 신호를 생성하였지만(스팟 #4), 표적 분석물 및 발광성 기질(예를 들어, 푸리마진)의 존재 하에 생성된 신호는 발광성 기질 단독에 의해 생성된 신호에 비해(스팟 #2 및 #4에 비해) 실질적으로 증가된다.

[0359] 기질 및 단백질 안정성의 추가적인 검사를 수행하였고, 도 7A 내지 도 7E에 도시한다. 발광성 기질 안정성을 시험하기 위한 표적 분석물의 첨가 후에 완전히 기능성인 생물발광 복합체(예를 들어, NanoLuc)를 첨가하는 추가적인 단계에 의해 상기 기재한 바와 같이 이들 시험을 수행하였다. 도 7A 내지 도 7C에서 입증된 바와 같이, 생물발광 복합체의 성분은 2주 동안 보다 고온(예를 들어, 37℃에서 저장될 때, 활성을 상실하였다. 생물발광 신호의 상실은 여전히 신호를 생성하는 완전히 기능성인 생물발광 복합체(예를 들어, NanoLuc)의 첨가로서, 발광성 기질의 불안정성 또는 파괴로 인한 것으로 나타나지 않는다(도 7D). 추가적으로, 생물발광 복합체 중 하나 이상의 성분의 분해가 감소된 생물발광 신호를 초래하는지의 여부를 시험하기 위해, 저장 조건의 대상이 아닌 비-항체 접합 성분(예를 들어, HiBiT)을 첨가하였다. 도 7E에서 입증한 바와 같이, 비-항체 접합 성분의 첨가는 4℃에서 생물발광 신호의 생성을 야기하였지만, 37℃에서는 그렇지 않았고, 따라서 생물발광 복합체의 상보성 성분(예를 들어, LgBiT)의 분해가 신호 상실을 야기할 가능성이 있다는 것을 나타낸다.

[0360] 저장 조건의 추가적인 시험을 수행하고, 도 8A 내지 도 8B에 도시한다. 총 3개월 동안 시험 스팟을 저장한 것을 제외하고 상기 기재한 바와 같이 이들 시험을 수행하였다. 도 8A에 나타낸 바와 같이, 다소 감소된 활성에도 불구하고, 저장 3개월 후조차 4℃와 25℃둘 다에서 표적 분석물의 존재 하에 검출 가능한 생물발광 신호가 생성되었다. 완전히 기능성인 생물발광 복합체(예를 들어, NanoLuc)의 첨가는 신호를 생성하였지만(도 8B), 단백질 완충제의 사용에 따라 신호가 나타났고(스팟 #1과 #2를 비교), 발광성 기질이 단백질 완충제에 의해 안정화된다는 것을 시사한다.

[0361] **실시예 3**

[0362] **복합체 샘플링 환경에서의 표적 분석물 검출**

[0363] 도 9A 내지 도 9C는 생물발광 복합체 형성과 분석물 검출이 둘 다 복합체 샘플링 환경에서 일어나든 아니든, 고체상 분석 플랫폼(예를 들어, 스팟 검사) 시험으로부터의 대표적인 이미지를 포함한다. 도 9A에 나타낸 바와 같이, 생물발광 복합체의 두 상보성 성분(HiBiT 및 LgBiT)을 Whatman 903 필터 페이퍼에 적용하고, 각 성분은 또한 상기 기재한 바와 같이 표적 분석물-결합 요소(다클론성 항-마우스 IgM)를 가지며, 4℃에서 6주 동안 저장하였다. EDTA-수집 전혈 샘플(도 9B) 및 100% 혈청 샘플(도 9C)을 각각 10pg의 마우스 IgG3(표적 분석물)과 섞고, 도 9A에 나타낸 스팟에 적용하였다. 대응하는 대조군 샘플을 마우스 IgG3과 섞지 않았다. 이들 결과는 본 개시내용의 생물발광 복합체 성분을 이용하여 복합 샘플링 환경에서 표적 분석물을 검출하는 것의 실현 가능성을 입증한다.

[0364] **실시예 4**

[0365] **정성적 및 정량적 평가**

[0366] 도 10A 내지 도 10B는 생물발광 신호가 정량적으로(도 10A) 그리고 정성적으로(도 10B) 평가되는 것을 입증하는 고체상 분석의 대표적인 결과를 포함한다. 도 10A에 나타낸 바와 같이, 10μM의 발광성 기질(예를 들어, 푸리마진)을 필터 페이퍼에 적용하고, 미량정량판에 두었다. NanoLuc® 효소를 함유하는 PBS 분석 완충제를 첨가하고, 생물발광 신호를 정량적으로(도 10A, 우측 패널) 그리고 정성적으로 평가하였다(도 10B). 추가적으로, 생물발광 신호를 루미노미터(도 10B, 좌측 패널)뿐만 아니라 스마트폰(도 10B, 우측 패널)을 이용하여 효과적으로 평가하였다.

[0367] 이들 결과는 본 개시내용의 분석 및 방법이 빠른 정량적 및 정성적 평가를 용이하게 하기 위해 다양한 대조군 샘플을 이용하는 표적 분석물 검출에 대응하는 생물발광 수준을 비교하는 단계를 포함할 수 있다는 것을 입증한다. 예를 들어, 분석 형식은 시험 샘플을 평가할 수 있는 표준으로서 작용할 수 있는 다양한 농도의 표적 분석물을 갖는 복수의 대조군 샘플을 포함할 수 있다.

[0368] 이들 방법에 따르면, LgBiT 또는 LgTrip을 갖는 생물발광 복합체를 형성할 수 있는 고친화도 다이펩타이드를 이용하여 생물발광 신호를 정량적으로 그리고 정성적으로 평가할 수 있다. 도 11A 내지 도 11B에 나타낸 결과는 고친화도 다이펩타이드인 pep263이 LgBiT 및 LgTrip를 갖는 생물발광 복합체를 형성하는 능력을 입증하는 대표적인 그래프(도 11A의 RLU; 도 11B의 S/B)를 포함한다. 고친화도 다이펩타이드 pep263은 NanoTrip 복합체의 β9 및 β10 가닥을 포함한다. (예를 들어, 미국 특허 출원 제16/439,565호(PCT/US2019/036844), 및 미국 가출원

특허 일련번호 제62/941,255호, 이들 둘 다 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용됨).

[0369] 추가적으로, 도 12는 iPhone으로부터 또는 이미저(예를 들어, LAS4000)로부터의 표준 카메라를 이용하여 표준 미량정량판에 위치시킨 종이 펀치로부터의 생물발광의 정량적 평가를 입증하는 고체상 분석의 대표적인 결과를 나타낸다. 이 스팟 검사 분석은 Whatman 903 페이퍼 상에서 건조시킨 상이한 LgBiT 성분의 기능적 안정성을 평가하였다. Whatman 903 단백질 세이버 스팟 카드(1/8" 펀치)를 다음의 단백질 완충제와 함께 사용하였다: 20mM Na_3PO_4, 5% w/v BSA, 0.25% v/v tween20, 10% w/v 수크로스. 1000× NanoLuc® 저장 용액을 단백질 완충제 중에서 1:1000으로 희석시켰다. 약 5㎕의 이 반응 용액을 스팟 1에 적용하였다. HT-LgBiT 복합체에 대해, 스팟당 약 5㎕의 106.8nM 단백질을 사용하였다. 약 20μM 저장 단백질을 단백질 완충제 중에서 1:100으로 희석시켰다. 약 534㎕의 저장액을 단백질 완충제 중에서 466㎕로 희석시켰다. 약 5㎕의 이 접합 용액을 스팟 2에 첨가하였다. LgTrip(2098) 복합체에 대해, 스팟당 약 5㎕의 106.8nM 단백질을 사용하였다. 1㎖의 106.8nM 용액을 제조하기 위해 988㎕의 단백질 완충제 중 약 11.6㎕의 저장액에 희석시킴으로써 약 9.6μM 단백질 저장액을 얻었다. 약 5㎕의 이 접합 용액을 스팟 3에 첨가하였다. LgTrip(3546) 복합체에 대해, 스팟당 약 5㎕의 106.8nM 단백질을 사용하였다. 약 1.13㎕의 LgTrip 저장액을 998.87㎕ 단백질 완충제에 희석시킴으로써 약 94μM 단백질 저장액을 얻었다. 약 5㎕의 이 접합 용액을 스팟 4에 첨가하였다. 모든 단백질을 첨가한 후에, 샘플을 30℃에서 1시간 동안 4℃, 25℃ 및 37℃에서 건조시켰다.

[0370] 이들 실험을 위해 RLU 활성을 평가하는 방법은 (1 또는 2일의 4℃ 시간틀 후) 25℃ 및 37℃에서 제6일에; LgTrip 3546에 대해 4℃에서 제8일에; 그리고 NanoLuc, LgBiT 및 LgTrip 2098에 대해 제9일에 영상화를 포함하였다. 푸리마진을 50μM에서 시험하고, 약 1.2μM 다이펩타이드를 NanoBiT 및 NanoTrip 실험에 대해 사용하였다. 모든 스팟을 기질 시약과 함께 플레이트에 넣고, iPhone 및 LAS4000 영상화 시스템을 이용하여 영상을 포착하고, 이어서, 플레이트 판독기에 삽입하였다. NanoGlo 생세포 기질 카탈로그 번호 N205B(로트 189096)를 분석 완충제 1× PBS, pH 7.0)과 함께 사용하였다.

[0371] 도 13A 내지 도 13B는 도 12에 도시된 동일한 고체상 분석의 정량적 분석을 나타내지만, 발광은 25℃에서 3일의 저장 시 루미노미터를 이용하여 검출하였다(도 13A에서 RLU; 도 13B에서 S/B). 이들 정량적 데이터는 도 12로부터의 정성적 데이터를 뒷받침한다. 도 12에 사용한 물질 및 방법은 도 13A 내지 도 13B에 대해 사용한 것이다(예를 들어, PBS, pH 7.0 중에 1μM 다이펩타이드 + 50μM 생세포 기질을 첨가하고, 루미노미터 상에서 판독함). 일부 경우에, LgBiT의 상승된 배경은 S/B 비를 감소시킬 수 있다.

[0372] 도 14A 내지 도 14C 시간틀에 따라 시험한 모든 온도에서 실험 조건에서 모든 단백질의 안정성을 입증하는, 도 12 내지 도 13에 도시하는 바와 같은 동일한 고체상 분석의 정량적 시간 과정을 나타낸다. 시간(0 내지 60일)에 따른 50μM 푸리마진에서의 B_{max} RLU 값을 4℃(도 14A), 25℃(도 14B) 및 37℃(도 14C)에 나타낸다. 이들 정량적 데이터는 도 12 및 도 13와 일치되며, 시험한 모든 복합체에서의 그리고 시간틀에 따라 시험한 모든 온도에서의 안정성을 입증한다. 도 12에 대해 사용한 물질 및 방법은 도 14A 내지 도 14C에 사용한 것이다.

[0373] **실시예 5**

[0374] **완충제 조성**

[0375] 0 내지 90분에 상이한 완충제 조성물에서 복합체의 단기간 또는 가속화된 안정성을 시험하기 위한 실험을 또한 수행하였다. 방법은 Whatman 903 페이퍼 스팟(1/8") 상에서 흡수 및 건조시킨 각 단백질의 약 1.068nM 농도를 이용하는 것을 포함하였다. 단백질 샘플을 준비하고, 단백질 완충제 또는 PBS 완충제 중 하나가 있는 페이퍼 스팟 상에서 건조시켰다(사용한 특정 완충제 조성에 대해 각 도면을 참조). 저장액 농도는 1000×(0.4mg/㎖)에서 NanoLuc, 20μM에서 LgBiT-1672-11s-His 및 94μM에서 LgTrip(3546)을 포함하였다. 단백질 완충제는 20mM Na_3PO_4, 5% w/v BSA, 0.25% v/v tween20, 10% w/v 수크로스로 이루어졌다. 100㎕ 분석 완충제 PBS, pH 7.0(최종 [다이펩타이드] = 1nM; 최종[푸리마진] = 50μM)에서 푸리마진을 첨가한 다이펩타이드를 이용하여 발광 활성을 시험하였다. 샘플을 0시점에 판독하였고(막 4℃에서 꺼냄), 이어서, 지속적 시험을 위해 60℃ 및 25℃에 두었다. NanoLuc의 1000× 저장 용액을 단백질 완충제(1㎖)에서 1:1000으로 희석시키거나, 또는 10㎕의 저장액을 1.068nM 저장액에 대해 990㎕의 단백질 완충제에 희석시켰다(사용한 특정 완충제 조성에 대해 각 도면을 참조). 약 5㎕의 각 농도를 시험을 위해 페이퍼 스팟에 첨가하였다. 시험한 각 단백질(LgBiT 및 LgTrip)에 대해, 각 완충제에서 적절하게 희석하여 스팟당 약 5㎕의 1.068nM 단백질이 사용되는 것을 보장하였다. 모든 단백질을 첨가한 후에, 샘플을 35℃에서 1시간 동안 건조시키고, 조건 및 온도마다 40개의 스팟을 제조하였다.

[0376] 도 15A 내지 도 15D는 25℃ 및 60℃에서 두 완충제 조건 하에 수행한 가속화된 안정성 연구의 제0일에 수집한

대표적인 결과를 나타낸다(도15A 및 도 15C는 단백질 완충제를 사용한 반면, 도 15B 및 도 15D는 PBS를 사용한다). 이들 데이터는 시험한 복합체가 단백질 완충제와 비교할 때 Whatman 903 페이퍼에 대한 유입을 위한 조건으로서 PBS를 용인하지 않았다는 것을 입증한다. 완충제 조건은 조기 시점에서조차 안정성에 영향을 미치는 것으로 나타난다. 일부 경우에, LgTrip 3546은 더 양호한 활성을 나타내며, 이는 이들 조건 하에서 NanoLuc 및 LgBiT보다 다소 양호한 화학적 활성을 시사한다.

[0377] 도 16A 내지 도 16B는 0 내지 50일의 시간 과정에 걸친 것을 제외하고 도 15에 도시된 가속화된 안정성 연구에 대한 결과를 나타낸다. 도 16A는 25℃에서 단백질 완충제 중에서 시험한 샘플 결과를 포함하고, 도 16B는 60℃에서 단백질 완충제 중에서 시험한 샘플 결과를 포함한다. 도 15와 동일한 물질 및 방법을 사용하였다. 이들 결과는 적어도 50일까지 이들 조건 하에(25℃ 및 60℃에서) 복합체가 안정하게 남아있다는 것을 입증한다.

[0378] 도 17은 측방유동 분석과 관련하여 NanoLuc® 안정성을 평가하기 위한 나이트로셀룰로스 막 상에서 건조시킨 NanoLuc로부터의 발광에 대한 완충제 영향의 비교를 나타낸다. 4가지 상이한 조건을 시험하였다: 조건 1: PBS, pH 7.4에서 마우스-항 Hum + IgG-Nluc; 조건 2: PBS, pH 7.4에서 IgG-Nluc; 조건 3: 로딩 완충제(20mM Na_3PO_4, 5% w/v BSA, 0.25% v/v tween20, 10% w/v 수크로스)에서 마우스-항 Hum + IgG-Nluc; 조건 4: 로딩 완충제(20mM Na_3PO_4, 5% w/v BSA, 0.25% v/v tween20, 10% w/v 수크로스)에서 IgG-Nluc. 각 조건을 막에 적용하고, RT 또는 37℃에서 건조시켰다.

[0379] 이들 실험을 위해, 다음의 용액을 제조하였다: (1) 995㎕ 첨가 완충제(0.1M PBS, pH 7.4)에 5㎕ 마우스/항인간; (2) 995㎕ 첨가 완충제(0.1M PBS, pH 7.4) 중 5㎕ 항-마우스-NanoLuc; (3) 단백질 완충제(20mM Na_3PO_4, 5% w/v BSA, 0.25% v/v tween20, 10% w/v 수크로스) 중 5㎕ 마우스/항인간; 및 (4) 995㎕ 단백질 완충제(20mM Na_3PO_4, 5% w/v BSA, 0.25%v/v tween20, 10% w/v 수크로스) 중 5㎕ 항-마우스-NanoLuc. 약 0.5㎖의 용액(1)을 에어브러시 상에 장입시키고, 나이트로셀룰로스 스트립(스트립 1 및 2)의 좌측에 적용하였다. 스트립을 RT에서 또는 37℃에서 1시간 동안 건조시켰다. 약 0.5㎖의 용액(2)을 스트립 1 및 스트립 2의 전체 표면에 적용하고, RT에서 또는 37℃에서 건조시키고; 각각 조건 1 및 2에서 형성하였다. 약 0.5㎖의 용액(3)을 에어브러시 상에 장입시키고, 나이트로셀룰로스 스트립(스트립 3 및 4)의 좌측에 적용하였다. 스트립을 RT에서 또는 37℃에서 1시간 동안 건조시켰다. 약 0.5㎖의 용액(4)을 스트립 3 및 스트립 4의 전체 표면에 적용하고, RT 또는 37℃에서 건조시키고; 각각 조건 3 및 4에서 형성하였다. 영상화를 위해, 기질의 1× 용액을 제조하고(4㎖ PBS + 1㎖ Nano-Glo LCS 희석 완충제 + 50㎕ Nano-Glo 생세포 기질), 1㎖의 기질 용액을 각 스트립 상에 더하고; 직후에 영상화를 시작하였다.

[0380] 이들 데이터는 완충제 제형이 측방유동막에서의 활성에 중요하다는 것을 입증한다. 조건 1 내지 4에서, 단백질을 PBS 중 막에 단지 적용한 경우, 막을 새로 제조한 Nano-Glo 생세포 기질에 노출시켰을 때 빛은 거의 내지 전혀 관찰되지 않았다. 대조적으로, 추가 성분, 예컨대, Na_3PO_4, BSA, Tween 20 및 수크로스를 함유한 로딩 완충제에 의해 제조된 단백질은 상당한 광 출력을 나타내었다. 이는 막 표면에 단백질을 첨가하기 위해 사용한 특정 로딩 완충제가 안정성 및 기능에 중요하다는 것을 시사한다(도 17).

[0381] **실시예 6**

[0382] **측방 유동 분석 성분**

[0383] 측방유동 분석 동안 단백질 및 표적의 적절한 움직임을 용이하게 하기 위해 상이한 막 차단제 및 분석 실행 완충제를 시험하기 위한 실험을 수행하였다. 4개의 스트립을 사용하였고, 각각의 설계를 (수크로스 및 차단제 유무와 상관없이) 도 18의 가장 좌측 영상 아래의 개략도에 나타낸다. 간략하게, 스트립 1은 접합 패드 상에서 수크로스 전처리된 차단막을 포함하고; 스트립 2는 접합 패드 상에서 수크로스 전처리되지 않은 차단막을 포함하며; 스트립 3은 접합 패드 상에서 수크로스 전처리된 비차단 막을 포함하고; 스트립 4는 접합 패드 상에서 수크로스 전처리되지 않은 비차단 막을 포함하였다.

[0384] 차단 완충제는 20mM 트라이스, pH 7.4에서 1% w/v 폴리비닐 알코올로 이루어졌다. 접합 전처리는 탈이온수 중 30% 수크로스 w/v를 포함하였다. 접합 패드는 Ahlstrom 등급 8950(결합제가 있는 절단 유리(chopped glass), 50g/㎡)이었고, 막은 나이트로셀룰로스였다. 차단을 위해, 막을 RT에서 30분 동안 차단 완충제에 소킹하고, 후속적으로, 완충제로부터 제거하고, 탈이온수로 세척하고, 30분 동안 35℃에서 건조시켰다. 2차 전처리를 위해, 수크로스 용액을 접합 시약(기질)을 적용한 곳 근처의 막 패드에 적용하였다. 막을 1시간 동안 35℃에서 건조시켰다. 단백질을 제조하기 위해, 약 5㎕ 항-마우스-NanoLuc를 995㎕ 단백질 완충제에 첨가하였다. 약 1㎖의 단백

질 용액을 에어브러시에 넣고, 접합 패드에 광 코팅을 적용하였다. 이를 1시간 동안 35℃에서 건조시켰다. 이어서, 스트립을 배킹 카드(backing card) 상에서 조립하였다. 추가적으로, 도 18 내지 도 20에 대해, 다음의 완충제 조성물을 시험하였다: 완충제 1은 20× SSC, 1% BSA, pH 7.0 + 10μM LCS로 이루어졌다(도 18). 완충제 2는 0.01M PBS, 1% BSA, pH 7.0 + 10μM PCS로 이루어졌다(도 19). 그리고 완충제 3은 PBS 중에서 1×로 희석시킨 5× LCS 희석 완충제 + 5× LCS로 이루어졌다(도 20).

[0385] 도 18은 20× SSC, 1% BSA, pH 7.0 + 10μM LCS의 실행 완충제에서 수행한 측방유동 분석에 대한 막 차단 및 수크로스 전처리 효과를 나타낸다. 도 19는 0.01M PBS, 1% BSA, pH 7.0 + 10μM 침투성 세포 기질(PCS)의 실행 완충제에서 수행한 측방유동 분석에 대한 막 차단 및 수크로스 전처리 효과를 나타낸다. 도 20은 5× LCS 희석 완충제 + 5× LCS(PBS에서 1×로 희석시킴)의 실행 완충제에서 수행한 측방유동에 대한 막 차단 및 수크로스 전처리 효과를 나타낸 도면. 이들 데이터는 막 처리 및 단백질 완충제가 접합 패드 내에서 그리고 측방유동 막을 가로질러 분석 유체 유동에 영향을 미친다는 것을 입증한다.

[0386] 측방유동 분석의 맥락, 예컨대, 흡수 및 모세관 작용에 대한 막 특성의 효과 내에서 상이한 막들 및 막 특성을 평가하기 위해 실험을 수행하였다. 도 21은 측방유동 분석에서 생물발광 시약 흡수 및 모세관 작용에 대한 막 특성 효과를 나타낸다. 상이한 기공 크기를 포함하는 막을 유동 효율에 대해 시험하였다. 각각의 막을 차단시키지 않았고, 대략 스트립의 하부 1/3에 30% w/v 수크로스 전처리를 포함하였다. 다른 물질은 접합 패드(Ahlstrom 등급 8950, 결합제가 있는 절단 유리, 50 g/㎡); 샘플 패드(셀룰로스 유리 섬유 CFSP203000(Millipore)); 및 흡수 패드(Cotton linters, 등급 238 (Ahlstrom))를 포함하였다. 다음의 막 조건을 시험하였다:

[0387] 1. 나이트로셀룰로스 FF170HP (Ahlstrom)

[0388] 2. 나이트로셀룰로스 Hi-Flow Plus HFC18002 (Millipore) - 180초/4cm

[0389] 3. 나이트로셀룰로스 Hi-Flow Plus HFC13502 (Millipore) - 135초/4cm

[0390] 4. 나이트로셀룰로스 Hi-Flow Plus HFC09002 (Millipore) - 90초/4cm

[0391] 5. 나이트로셀룰로스 Hi-Flow Plus HFC12002 (Millipore) - 120초/4cm

[0392] 6. 나이트로셀룰로스 Hi-Flow Plus HFC07502 (Millipore) - 75초/4cm

[0393] 7. 나이트로셀룰로스 FF170HP (Ahlstrom) - 음성 대조군.

[0394] 실행 완충제는 PBS에서 1×로 희석시킨 5× LCS 희석 완충제 + 5× LCS로 이루어졌다. 30% 수크로스 용액을 막에 적용하고, 대략 1.5㎝의 스트립 하부를 뒤덮음으로써 막을 전처리하고, 35℃에서 1시간 동안 건조시켰다. 995㎕ 단백질 완충제에서 약 5㎕ 항-마우스-NanoLuc를 첨가함으로써 단백질을 제조하였다. 약 1㎖의 단백질 용액을 에어브러시에 첨가하고, 이를 접합 패드를 가볍게 코팅하는 데 사용하였다. 이를 1시간 동안 35℃에서 건조시켰다. 이들 실험에 대한 음성 대조군은 단백질 없이 단백질 완충제를 함유하였고, 이를 시험 조건과 동일한 방식으로 에어브러시로 적용하였다. 스트립을 배킹 카드 상에서 조립하였다. 접합 패드, 샘플 패드 및 위킹(wicking) 패드를 2㎝×1㎝가 되도록 절단하였다. 샘플 패드 및 접합 패드는 대략 1.8㎝만큼 중복되었다. 스트립의 총 치수는 약 6㎝×1㎝였다.

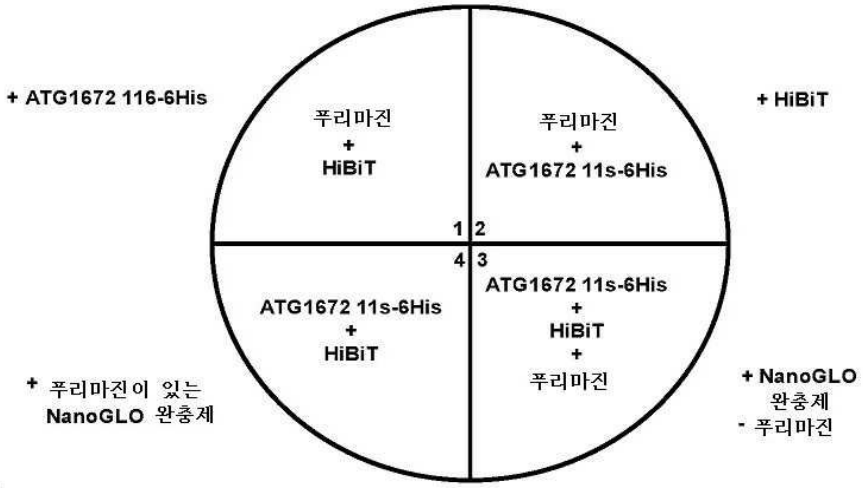
[0395] 총 약 10분 동안 30초마다 5초 노출 이미지를 포착하기 위해 영상화 프로그램을 생성하였다. NanoLuc가 여전히 막을 가로질러 유동하는 것으로 나타났다면 영상화를 반복하였다. ImageJ를 이용하여 이미지를 영상으로 스태킹(stack)하였고, 도 21에 포함된 최종 이미지는 시간에 따라 촬영한 모든 이미지의 축적 신호이다.

[0396] 이들 결과는 스트립 4 및 6(도 21의 박스)이 이들 실험에서 사용한 조건에 기반하여 접합 패드 밖으로 그리고 샘플 저장소 내로 이동되는 가장 완전한 NanoLuc를 가진다는 것을 시사한다.

[0397] **실시예 7**

[0398] **생물발광 복합체 형성**

[0399] 막 및 필터 페이터 상의 다양한 시약의 존재 하에 생물발광 복합체 형성을 평가하기 위해 실험을 수행하였다. 실험을 설계하고, 시험한 4가지 상이한 조건을 나타내는 이하의 개략도에 따라 수행하였다.



[0400]

[0401] 이들 실험을 위해, 2.5㎕의 할로태그-HiBiT를 498㎕ 단백질 완충제에 첨가하였다. 막과 사분원 1, 3 및 4 내 필터 페이퍼 둘 다에 대해 약 5㎕의 이 용액을 스팟팅하고(상기 개략도 참조), 37℃에서 1시간 동안 건조시켰다. 약 2.5㎕의 ATG-1672-11S-6His을 498㎕의 단백질 완충제에 희석시키고, 약 5㎕를 나이트로셀룰로스 막과 사분원 2, 3 및 4 내 필터 페이퍼 상에 직접 스팟팅하였다(상기 개략도 참조). 막을 RT에서 1시간 동안 건조시켰다. EtOH 중 5mM 저장 용액으로서 푸리마진을 제조하였다. 약 5㎕의 이 용액을 막과 사분원 1, 2 및 3 내 필터 페이퍼 상에 스팟팅하고, 즉시 15분 동안 진공 하에 두었다. 약 2.5㎕의 저장 단백질(20μM)을 기질을 함유하지 않는 498㎕의 NanoGLO 완충제에서 희석시켰다. 약 5㎕를 상기 표시한 사분원에 첨가하고, 후속적으로 루미노미터에서 판독하였다.

[0402] 도 22A 내지 도 22B는 나이트로셀룰로스(좌) 및 Whatman 등급 541(우) 페이퍼 상의 NanoBiT/HiBiT 상보성으로부터의 생물발광 신호(도 22A), 및 총 노출 시간에 걸쳐 촬영한 대응하는 영상으로부터의 편집 이미지를 나타낸다(요청 시 이용 가능한 영상을 만들 수 있음). 시약의 첨가가 26을 나타낸 후에 총 시간(26분) 동안 1초에 시작하고, 10분 노출 시 종결되는 증가된 노출 시간(1s, 3s, 10s, 30s, 1m, 2, 3, 4, 5, 10m)에 이미지를 포착하였다.

[0403] 이들 결과는 필터 페이퍼가 막과 비교할 때 증가된 신호를 제공할 수 있다는 것을 시사한다. 또한, 사분원 4에 존재하는 조건은 검출 가능한 발광을 생성하지 않았고, 이는 복합체 형성이 존재하는 다른 시약 중 하나 이상을 방해하였다는 것을 나타낼 수 있었다.

[0404] 복합체 형성에 대한 증가된 기질 농도 효과를 평가하기 위해 실험을 수행하였다. 도 23은 Whatman 등급 903 페이퍼 상의 NanoBiT/HiBiT 상보성으로부터의 생물발광 신호를 나타내며, 20분에 추가적인 기질 및 액체의 스파이크가 있다. 도 23은 총 노출 시간에 걸쳐 촬영한 대응하는 영상으로부터의 대표적인 편집 이미지이다(요청 시 이용 가능한 영상을 만들 수 있음). 약 2.5㎕의 정제된 LgBiT 또는 HiBiT를 498㎕ 1× LCS 완충제 중에 희석시키고, 10㎕ 용적(2:1 LgBiT 대 HiBiT 비)으로 필터 페이퍼(사분원 1에서의 조건과 일치)에 직접 첨가하였다. 본래의 기질은 NanoBRET NanoGlo였고(5㎕를 5mM로 첨가), 추가적인 가라앉은 기질은 NanoBRET NanoGlo(5mM 저장액)였으며, 이를 1× NanoGlo 완충제에서 1:5로 희석시키고, PBS에서 1×로 희석시켰다. 필터 페이퍼를 뒤덮기 위해 약 500㎕를 첨가하였다. 전체 지속 기간 동안 반복되는 30초 노출 시 이미지를 포착하였다.

[0405] 과량의 액체 용적 중 추가 기질(푸리마진)에서의 섞임은 신호가 복귀됨을 나타내는데, 이는 성분이 추가 유체 내에서 이동하기 시작함에 따라, 이들의 증가된 이동성으로 인해 더 많은 복합체가 형성될 수 있다는 것을 시사한다. 이 실험은 또한 효소가 과량의 기질의 첨가에 의해 해결될 수 있는 제한 인자인 기질 농도에 따른 활성을 보유한다는 것을 나타낸다.

[0406] 도 24는 Whatman 541 페이퍼 대신, 상기 개략적 다이어그램에서의 조건과 일치되는 실험 조건을 이용하는 Whatman 903 페이퍼 상의 NanoBiT/HiBiT 상보화로부터의 생물발광 신호를 나타낸다(도 22에서 사분원 1 내지 4). 실험 종료 근처에서 막을 재수화하기 위해 완충제를 첨가하였다. 도 24는 총 노출 시간에 걸쳐 촬영한 대응하는 영상으로부터의 대표적인 편집 이미지이다(요청 시 이용 가능한 영상을 만들 수 있음). 사분원 2에서 조건은 가장 강한 발광 신호를 제공하는 것으로 나타난다.

[0407] **실시예 8**

[0408] **LgTrip 및 기질을 이용한 스팟 검사**

[0409] 관심 대상의 분석물(예를 들어, 다이펩타이드)을 첨가한 LgTrip 3546 및 푸리마진을 함유하는 페이퍼 매트릭스를 처음 시험함으로써 "일체형" 스팟의 실현 가능성을 평가하기 위해 실험을 수행하였다. 도 25A 내지 도 25C는 BSA와 함께 다이펩타이드의 연속 희석물과 함께(도 25C), BSA의 존재(도 25B) 및 부재(도 25A) 하에 LgTrip 3546의 다이펩타이드 및 Whatman 903 페이퍼에서 기질로부터 생성된 생물발광 신호를 나타낸다. 두 세트의 스팟을 생성하였고, 각 스팟은 다음의 성분으로 이루어진다: 1) 5mM ATT, 5mM 아스코르베이트, 5μM LgTrip 3546, 및 1mM 푸리마진; 2) 5% BSA, 5mM ATT, 5mM 아스코르베이트, 5μM LgTrip 3546, 및 1mM 푸리마진.

[0410] 스팟을 제조하기 위해, 200㎕의 5μM LgTrip 3546, 5mM ATT 및 5mM 아스코르브산을 함유하는 바이알을 제조하였다. 약 5㎕의 이 용액을 각 스팟에 첨가하고, 이어서, 스팟을 35℃에서 1시간 동안 건조시켰다. 건조시킨 후에, 에탄올 중 푸리마진의 1mM 저장액을 제조하였다. 약 5㎕의 이 용액을 각 스팟에 첨가하고, 추가 30분 동안 35℃에서 건조시켰다. 발광성 측정을 위해, 시험할 때, 수 중 1.2mM 다이펩타이드 저장액을 PBS, pH 7.0 중에서 $1e^{-10}$M까지 연속 희석시켰다. 약 100㎕의 각 다이펩타이드 저장액을 스팟을 포함하는 96-웰 플레이트에 첨가하고, 동력학 측정을 즉시 시작하였다.

[0411] 이들 데이터는 다이펩타이드의 첨가에 의해 안정한, 농도 의존적 반응이 관찰되었다는 것을 입증한다(도 25). 이 실험은 LgTrip 3546 및 기질을 함유하는 페이퍼-형식을 제조할 수 있고, 이어서, 관심 대상의 잠재적 분석물(예를 들어, 다이펩타이드)을 함유하는 완충 수성 매질에서 재구성된다는 것을 강조한다. 이어서, 기질 및 LgTrip 3546 유입을 이용하여 상이한 물질을 시험하였다. NanoTrip 및 기질 활성을 시험하기 위해 신선한 다이펩타이드 중 하나를 1nM로 첨가하거나, 또는 신선한 Nluc를 첨가하여 기질을 단리시켰다. 도 27은 LgTrip 3546 및 기질의 다이펩타이드, 또는 건조된 LgTrip 3546 및 기질에 첨가된 NanoLuc에 의한 재구성으로부터 생성되는 3가지 상이한 고체상 물질(Whatman 903, Ahlstrom 237, 및 Ahlstrom 6613H)에서의 생물발광 신호를 나타낸다. Alhstrom 6613H는 발광성 신호가 조건 둘 다에서 감소되는 것으로 나타나기 때문에 신호에 따라 신호 출력에 해로운 것으로 보인다. 전반적으로, 분석 성분의 안정성은 이들이 함입된 고체 매트릭스 물질의 조성에 의해 영향받을 수 있다.

[0412] 도 28은 LgTrip 3546뿐만 아니라 기질을 둘 다 함유하고 25일에 걸쳐 주위 조건 하에 저장된 Whatman 903 페이퍼로부터의 생물발광 신호를 나타낸다. 시험 시 PBS 중 1nM 다이펩타이드에 스팟을 노출시켰다. 전반적으로, 이 실험은 주위 조건 하에 장기간의 저장 시간 후 물질로부터의 신호의 유의미한 손실이 없다는 것을 나타낸다.

[0413] **실시예 9**

[0414] **LgTrip 및 기질을 함유하는 동결건조 케이크**

[0415] 도 26A 내지 도 26B는 동결건조케이크로부터의 LgTrip 3546과 기질의 다이펩타이드에 의한 재구성으로부터 초래된 생물발광 신호(도 26A)를 다이펩타이드 적정의 요약 데이터(도 26B)와 함께 나타낸다. 동결건조케이크를 제조하기 위해, 5% w/v 풀루란을 26.3mM ATT 및 11.3mM 아스코르브산을 함유하는 물(용액 1)에 첨가하였다. 이어서, 용액 1을 스냅-캡 바이알에서 35㎕ 용적으로 분취시켰다. 이어서, 약 10㎕의 95μM LgTrip 3546 단백질을 각 바이알에 첨가하고, 혼합을 위해 피펫팅하였다(용액 2). 에탄올 중 푸리마진의 10mM 저장 용액을 제조하고, 5㎕의 용액을 각 바이알에 첨가하고 나서, 혼합하였다(용액 3). 용액 3을 함유하는 바이알을 드라이 아이스 상에 두고 1시간 동안 냉동시키고, 이어서, 밤새 동결건조시켰다. 발광성 측정을 위해, 시험할 때, 물에 첨가한 1.2mM 다이펩타이드 저장액을 PBS, pH 7.0 중에서 $1e^{-10}$M까지 연속 희석시켰다. 약 100㎕의 각 다이펩타이드 저장액을 LgTrip 3546 및 기질을 함유하는 동결건조 바이알에 첨가하고, 잠시 피펫팅하여 혼합하고, 이어서, 96-웰 플레이트에 두고, 동력학 측정을 즉시 시작하였다.

[0416] 이들 데이터는 다이펩타이드의 첨가에 의해 안정한, 농도 의존적 생물발광 반응이 관찰되었다는 것을 입증한다(도 26). 이 실험은 LgTrip 3546 및 기질을 함유하는 고체 형식 동결건조 케이크 또는 정제를 제조할 수 있고, 이어서, 관심 대상의 잠재적 분석물(예를 들어, 다이펩타이드)을 함유하는 수성 매질에서 재구성된다는 것을 강조한다.

[0417] **실시예 10**

[0418] **단백질 완충제 제형**

[0419] 도 29 내지 도 33에 대해, 이하의 개략적 다이어그램에 나타낸 실험 설계에 따라 상이한 단백질 완충제 제형과

단백질 성분의 양립 가능성을 시험하기 위해 실험을 수행하였다.



[0420]

[0421] 이들 실험에 대해, 다음의 단백질 완충제 제형과 함께 Whatman 903 단백질 세이버 스팟 카드를 사용하였다:

[0422] 단백질 완충제 1: 20mM Na_3PO_4, 5% w/v BSA, 0.25% v/v tween20, 10% w/v 수크로스

[0423] 단백질 완충제 2: 20mM Na_3PO_4, 0.25% v/v tween20, 10% w/v 수크로스

[0424] 단백질 완충제 3: 20mM Na_3PO_4, 5% w/v BSA, 0.25% v/v tween20

[0425] 단백질 완충제 4: 20mM Na_3PO_4, 5% w/v BSA, 0.25% v/v tween20, 2.5% 풀루란

[0426] 단백질 완충제 5: 20mM Na_3PO_4, 0.25% v/v tween20, 2.5% 풀루란.

[0427] NanoLuc에 대해, 1000× 저장 용액을 단백질 완충제(1㎖) 중에서 1:1000으로 희석하였다. 1.068nM 저장 용액에 대해, 3㎕를 297㎕의 단백질 완충제에 희석시켰다. 약 5㎕의 각 농도를 필터 페이퍼 상에 스팟팅하였다. LgBiT-1672-11s-His에 대해, 스팟당 5㎕의 1.068nM 단백질을 사용하였다. 약 10㎕를 $2e^{-7M}$ 저장액에 대해 990㎕의 단백질 완충제 중에 희석시켰다. 이어서, 약 100㎕의 100nM 단백질 용액을 제조하고, 약 10㎕의 저장액을 1nM 저장액에 대해 990㎕의 단백질 완충제에 희석시켰다. 약 5㎕의 각 농도를 필터 페이퍼 상에 스팟팅하였다. LgTrip 3546에 대해, 스팟당 약 5㎕의 1.068nM 단백질을 사용하였다. 약 1.1㎕의 LgBiT-1672 저장액을 998.94㎕ 단백질 완충제에 희석시켰다. 약 3㎕의 저장액을 297㎕ 단백질 완충제에 희석시켰다. 약 5㎕의 각 농도를 필터 페이퍼 상에 스팟팅하였다. 모든 단백질을 첨가한 후에, 샘플을 30℃에서 약 1시간 동안 건조시켰다. 각 조건에 대해 약 40개의 스팟을 만들었다(상기 개략적 다이어그램 참조). 기준에 대해 제0일에 스팟을 시험하고, 이어서, 60℃에 두고, 6일 후에 시험하였다. PBS, pH 7.0에서 1nM의 고친화도 다이펩타이드 + 50μM 생세포 기질의 첨가에 의해 RLU 활성을 시험하였다.

[0428] 도 29A 내지 도 29C는 NanoLuc(도 29A), LgBiT-1672(도 29B) 및 LgTrip 3546(도 29C)에 대해 상기 기재한 다양한 단백질 완충제 제형에서 RLU에 의해 측정된 생물발광 신호를 나타내고, 도 30A 내지 도 30C는 NanoLuc(도 30A), LgBiT-1672(도 30B) 및 LgTrip 3546(도 30C)에 대해 다양한 단백질 완충제 제형에서 B_{max}에 의해 측정된 생물발광 신호를 나타낸다. 종합하면, 이들 데이터는 BSA가 시험한 단백질 완충제 제형에서 중요한 성분이며, NanoLuc 및 LgTrip 3546이 RLU(완충제 2 및 5)에서 가장 큰 감소를 나타낸다는 것을 시사한다.

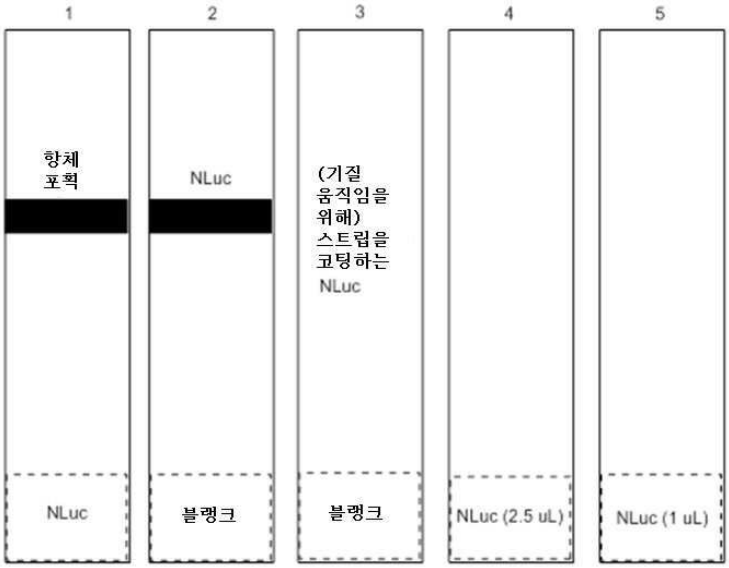
[0429] 또한 상기 기재한 다양한 단백질 완충제 조성물에서 발광 배경 수준을 평가하기 위해 실험을 수행하였다. 도 31A 내지 도 31B는 LgBiT-1672(도 31A) 및 LgTrip 3546(도 31B)에 대한 다양한 단백질 완충제 조성물에서 생물발광 배경 수준을 나타낸다. 이들 데이터는 BSA 또는 풀루란이 배경 발광성을 최소화하기 위한 LgBiT-1672에 대한 단백질 완충제 제형의 중요한 성분이지만, 이들 조건 하에서 LgTrip 3546 배경 수준에 대한 효과는 거의 내지 전혀 없는 것으로 나타난다는 것을 시사한다.

[0430] 도 32A 내지 도 32F에서, PBS에서 다이펩타이드 및 기질의 첨가 후에 상기 조건의 동력학을 평가하였다. 더 구체적으로는, 도 32A 내지 도 32F는 60℃에서 6일 후에 NanoLuc®(도 32A 및 도 32D), LgBiT-1672(도 32B 및 도 32E), 및 LgTrip 3546(도 32C 및 도 32F)에 대해 다양한 단백질 완충제 제형에서 생물발광 신호(도 32A 내지 도 32C에서 RLU; 도 32D 내지 도 32F에서 B_{max})를 나타낸다. 이들 데이터는 단백질이 이들 조건 하에서 60℃에서 6일 후에 안정하고 활성을 유지한다는 것을 나타내며, BSA가 모든 단백질 완충제 제형에 대해 중요한 성분이라는 것을 시사한다. 추가적으로, 도 33은 큐벳, 시험관, 대용량 보틀, 스냅 시험 유형 분석 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 몇 가지 유형의 분석 형식을 지원하는 분석물 검출 시험을 수행하기 위해 모든 필요한 시약을 함유하는 일체형 동결건조 케이크("동결건조케이크") 또는 정제의 대표적인 실시형태를 포함한다.

[0431] **실시예 11**

[0432] **측방유동**

[0433] 도 34 및 도 35에 대해, 상기 실험에서 얻은 정보를 이용하여, 그리고 이하의 개략적 다이어그램에 나타낸 실험 설계에 따라 측방유동 분석을 수행하였다.

[0434] 

[0435] 이들 실험에 대해 사용한 물질은 접합 패드(Ahlstrom 등급 8950, 결합제가 있는 절단 유리, 50g/㎡), 샘플 패드(셀룰로스 유리 섬유 CFSP203000(Millipore)), 흡수 패드(Cotton linters, 등급 238(Ahlstrom)), 막(나이트로셀룰로스 Hi-Flow Plus HFC07502(Millipore), 스트립-검사 2로부터의 #6), 및 실행 완충제(5× LCS 희석 완충제 + PBS 중에서 1×로 희석시킨 5× LCS)를 포함하였다. 스트립 바닥의 약 1.5㎝를 뒤덮는 막에 30% 수크로스 용액을 적용함으로써 막을 제조하였다. 막을 1시간 동안 35℃에서 건조시켰다. 스트립을 처음에 4.5㎝×1㎝로 절단하였다.

[0436] 이하의 조건에 따라 단백질 제조를 수행하였다:

[0437] 조건 1: 5㎕ 마우스 항-NanoLuc 항체를 995㎕ 단백질 완충제에 희석시키고, 에어 브러시를 이용하여 접합 패드에 걸쳐 균일하게 적용하고, 오븐에서 37℃에서 건조시켰다. 2.5㎕의 마우스 항체를 0.5㎖의 단백질 완충제에 희석시키고, 막에 직접 적용하였다.

[0438] 조건 2: 2.5㎕의 NanoLuc를 0.5㎖의 단백질 완충제에 희석시키고, 막에 직접 적용하였다. 37℃에서 1시간 동안 건조시켰다.

[0439] 조건 3: 단백질 완충제 중에서 1㎖로 희석시킨 5㎕의 NanoLuc로 전체 막을 직접 처리하였다. 에어브러시를 이용하여 균일하게 적용하였다. 37℃에서 1시간 동안 건조시켰다.

[0440] 조건 4: 997㎕ 단백질 완충제 중 2.5㎕ 마우스 항-NanoLuc 항체. 에어브러시를 이용하여 접합 패드에 걸쳐 균일하게 적용하였다. 37℃에서 1시간 동안 건조시켰다.

[0441] 조건 5: 999㎕ 단백질 완충제 중 1㎕ 마우스 항-NanoLuc 항체. 에어브러시를 이용하여 접합 패드에 걸쳐 균일하게 적용하였다. 37℃에서 1시간 동안 건조시켰다.

[0442] 스트립을 1㎝×1㎝로 절단한 접합 패드, 샘플 패드 및 위킹 패드와 함께 배킹 카드 상에서 조립하였다. 일단 스트립을 조립하면, 이들을 4.5㎝×0.5㎝의 최종 치수로 절반 길이로 절단하였다. 영상화 분석을 위해, 약 250㎕ 1× LCS 완충제 + LCS를 PBS에 희석시켰다. 이미지를 5초 노출로 포착하고 이미지 사이에 5초의 대기 시간을 두었고; 대표적인 이미지는 총 노출 시간에 걸쳐 촬영한 대응하는 영상으로부터의 이미지이다(요청 시 이용 가능한 영상을 만들 수 있음). 총 판독 시간은 2:40분이었다.

[0443] 도 34는 총 노출 시간에 걸쳐 촬영한 영상에 대응하는 편집 이미지로부터 측방유동 스트립을 가로지르는 기질 움직임으로부터의 생물발광 신호를 나타낸다. 기질을 측방유동 분석 카세트의 샘플창에 첨가하고, 실시간 영상화는 스트립을 가로지르는 기질 움직임을 나타내며, 시험창 전체적으로 NanoLuc® 활성을 알 수 있다(상기 개략도에서 스트립 #3). 70초까지, 전체 샘플창에 걸쳐 기질이 유동되었다.

[0444] 도 35는 총 노출 시간에 걸쳐 촬영한 영상에 대응하는 편집 이미지로부터 측방유동 스트립을 가로지르는 NanoLuc® 움직임으로부터의 생물발광 신호를 나타낸다(상기 개략도에서 스트립에서 스트립 #s 4 및 5). 이들 조건 하에, 스트립 #5는 접합 패드 밖으로 유동하고, 마우스 항-NanoLuc 항체를 함유하는 스트립까지 막을 가로질러 액체 유체로 유동하는 NanoLuc®에 의해 입증되는 바와 같이 스트립 #4를 능가하는 것으로 나타났다.

[0445] **실시예 12**

[0446] **푸모니신 검출**

[0447] 푸모니신 B1, 예시적인 소분자 독소의 검출을 위해 경쟁-유형 면역분석에서 NanoLuc®-기반 기술을 입증하기 위해 본 명세서의 실시형태의 개발 동안 실험을 수행하였다. 이러한 분석을 본 명세서에 기재된 장치 및 시스템에서 다른 소분자 표적 및 표적 분석물을 이용하여 수행할 수 있다.

[0448] 예시적인 분석에서, 바이오틴/스트렙타비딘 결합을 통해, 할로태그 결합을 통해 또는 직접적으로 NL펩타이드 태그(예를 들어, 서열번호 10을 포함하는 펩타이드 태그)에 푸모니신 B1을 테더링함으로써 트레이서를 생성하였다(도 36). 일부 실시형태에서, 트레이서를 NL펩타이드 태그의 폴리펩타이드 보체(예를 들어, 서열번호 9를 포함하는 보체)에 연결된 항-푸모니신 B1 항체와 조합할 수 있다. 푸모니신 B1에 대항 항체의 결합 시 펩타이드 태그와 폴리펩타이드 성분 간의 생물발광 복합체를 형성할 수 있다. 다양한 농도의 비표지 푸모니신 B1에 대한 노출은 생물발광 복합체를 붕괴시키고, 감소된 발광 및 샘플에서 푸모니신 B1의 양을 검출/정량화하는 능력을 초래한다(도 37).

[0449] **실시예 13**

[0450] **LgBiT 및 기질을 함유하는 동결건조 케이크**

[0451] 도 38A 내지 도 38B는 동결건조케이크로부터의 LgBiT 및 기질의 다이펩타이드에 의한 재구성으로부터 초래되는 생물발광 신호(도 38A)를 다이펩타이드의 역가(도 38B)와 함께 나타낸다. LgBiT를 갖는 동결건조케이크를 제조하기 위해: 5mM ATT 및 5mM 아스코르브산을 함유하는 수 중 5% w/v 풀루란을 제조하였다(용액 1). 이어서, 용액 1을 스냅-캡 바이알에서 45㎕ 용적으로 분취시켰다. 이어서, 약 5㎕의 20μM LgBiT 단백질을 각 바이알에 첨가하고, 혼합을 위해 피펫팅하였다(용액 2). 에탄올 중 푸리마진의 10mM 저장 용액을 제조하고, 5㎕의 용액을 각 바이알에 첨가하고 나서, 혼합하였다(용액 3). 용액 3을 함유하는 바이알을 드라이 아이스 상에 두고 1시간 동안 냉동시키고, 이어서, 밤새 동결건조시켰다.

[0452] 발광성 측정을 위해, 시험할 때, 수 중 1.2mM 다이펩타이드 저장액을 PBS, pH 7.0 중에서 $1e^{-10}$M까지 연속 희석시켰다. 100㎕의 각 다이펩타이드 저장액을 LgBiT 및 기질을 함유하는 동결건조 바이알에 첨가하고, 잠시 피펫팅하여 혼합하고, 이어서, 96-웰 플레이트에 두고, 동력학 측정을 즉시 시작하였다.

[0453] 이들 데이터는 다이펩타이드의 첨가에 의해 안정한, 농도 의존적 생물발광 반응이 관찰되었다는 것을 입증한다. 이 실험은 LgBiT 및 기질을 함유하는 고체 형식을 제조할 수 있고, 이어서, 관심 대상의 잠재적 분석물(예를 들어, 다이펩타이드)을 함유하는 수성 매질에서 재구성된다는 것을 강조한다.

[0454] **실시예 14**

[0455] **기질 및 LgTrip 3546 또는 LgBiT 동결건조**

[0456] 도 39는 표준 96-웰 조직 배양 처리 플레이트(Costar 3917)에 직접 제조한 동결건조케이크로부터의 LgBiT, 또는 LgTrip 3546 및 기질의 다이펩타이드에 의한 재구성으로부터 초래된 생물발광 신호를 나타낸다. 플레이트에서

동결건조케이크를 제조하기 위해: 5mM ATT 및 5mM 아스코르브산을 함유하는 수 중 2.5% w/v 풀루란을 제조하였다(용액 1, pH 6.5). 이어서, 용액 1을 플레이트의 각 웰에 45 ㎕ 용적으로 분취시켰다. 이어서, 2.6㎕의 95μM LgTrip 3546 단백질을 각 바이알에 첨가하고, 혼합을 위해 피펫팅하여 조건 1(LgTrip 3546 단독)을 형성한다. 추가적으로, 5㎕의 20μM LgBiT 단백질을 각 바이알에 첨가하고, 혼합을 위해 피펫팅하여, 조건 2(LgBiT 단독)를 형성한다. 이어서, 5㎕의 에탄올을 비히클 대조군으로서 조건 1 및 2의 각 웰에 첨가하였다.

[0457] 조건 3(LgTrip 3546/기질) 및 4(LgBiT/기질)을 상기 기재한 바와 같이 제조하였다: 5mM ATT 및 5mM 아스코르브산을 함유하는 수 중 2.5% w/v 풀루란을 제조하였다(용액 1, pH 6.5). 이어서, 용액 1을 플레이트의 각 웰에 45 ㎕ 용적으로 분취시켰다. 약 2.6㎕의 95μM LgTrip 3546 단백질 또는 5㎕의 20μM LgBiT 단백질을 각 바이알에 첨가하고, 혼합을 위해 피펫팅하였다. 이어서, 에탄올 중 대략 5㎕의 10mM 푸리마진을 각 웰에 첨가하여 각각 조건 3 및 4를 형성한다. 이어서, 플레이트를 드라이아이스가 있는 냉각기에 넣어 1시간 동안 냉각시킨 후에, 밤새 동결건조시켰다.

[0458] 발광성 측정을 위해, 시험할 때, 수 중 1.2mM 다이펩타이드 저장액을 PBS, pH 7.0 중에서 $1e^{-9}$M까지 연속 희석시켰다(도 39). 이어서, 신선한 NanoGlo® 기질을 10μM 기질의 최종 농도를 위해 이 저장액에 첨가하였다. 100㎕의 이 용액을 조건 1(LgTrip 3546) 및 2(LgBiT)를 함유한 웰에 첨가하였다. 조건 3(LgTrip 3546/기질) 및 4(LgBiT/기질)은 PBS 중 100㎕의 $1e^{-9}$M 다이펩타이드만을 받았다. 시험한 후에, 플레이트를 호일에 싸고, 주위 온도에서 벤치에 두었다.

[0459] 이들 데이터는 LgBiT 또는 LgTrip 3546 및 기질을 함유하는 동결건조케이크를 96-웰 플레이트 내에서 직접 제조하고, 관심 대상의 분석물(다이펩타이드)의 존재 하에 재구성하여 안정하고 강한 신호를 야기할 수 있다는 것을 입증한다.

[0460] **실시예 15**

[0461] **페이퍼 기반 일체형 분석물 검출 시스템**

[0462] NanoBiT(도 40A 내지 도 40B) 및 NanoTrip(도 41A) 보체 시스템을 함유하는 페이퍼-기반 검출 플랫폼의 효능을 시험하기 위해 실험을 수행하였다. Whatman903 스팟 페이퍼로부터 1/8" 직경 원의 펀칭으로부터 페이퍼 스팟을 생성하였다. 하기를 함유하는 5㎕의 마스터 혼합 용액으로 스팟을 처리하였다: pH 6.5 수 중 5% w/v BSA, 5mM ATT, 5mM 아스코르베이트, 40nM LgBiT-단백질 G 융합 및 20nM SmBiT-TNFα. 스팟을 35C에서 1시간 동안 건조시켰다. 에탄올 중 푸리마진의 200μM 용액을 제조하고, 5㎕의 이 용액을 각 스팟에 첨가하였다. 스팟을 추가 30 내지 60분 동안 35℃에서 건조시켰다. 시험 시, 96-웰 NBS 플레이트(Costar 3917)의 개개 웰에 스팟을 플레이팅하고, 0nM(블랭크), 1nM, 또는 100nM Remicade 중 하나를 함유한 Opti-MEM 분석 완충제로 재구성하였다.

[0463] 도 40A 내지 도 40B는 NanoBiT 성분을 이용하는 분석 결과를 포함한다. 1nM Remicade를 함유하는 분석 완충제에 노출시킨 조건에서, Remicade를 함유하지 않는 블랭크 조건/대조군에 비해 전반적인 광 출력의 증가가 있었다. Remicade의 농도를 100nM까지 증가시킴에 따라 신호의 증가가 관찰된다. 도 40B에 나타낸 바와 같이, Remicade를 opti-MEM 분석 완충제에서 100nM, 10nM, 1nM 및 0.1nM 농도로 준비하였다. 시험 시, Remicade를 함유하는 100㎕의 각 용액을 스팟을 함유하는 96-웰 플레이트의 웰에 첨가하고, RLU 출력을 측정하였다.

[0464] NanoTrip 성분을 이용하여 도 41A에 나타낸 바와 같이 유사한 실험을 수행하였다. Whatman903 스팟 페이퍼로부터 1/8" 직경 원의 펀칭으로부터 스팟을 생성하였다. 하기를 함유하는 5㎕의 마스터 혼합 용액으로 각 스팟을 처리하였다: pH 6.5 수 중, 5% w/v BSA, 5mM ATT, 5mM 아스코르베이트, 20μM LgTrip 3546, 100nM TNFα-15gs-VSHiBiT, SmTrip9 Pep521-15gs-단백질 G. 스팟을 35℃에서 1시간 동안 건조시켰다. 에탄올 중 푸리마진의 200μM 용액을 제조하고, 5㎕의 이 용액을 각 스팟에 첨가하였다. 스팟을 추가 30분 동안 35℃에서 건조시켰다. 시험 시, 96-웰 NBS 플레이트(Costar 3917)의 개개 웰에 스팟을 플레이팅하고, 0nM(블랭크), 1nM, 또는 100nM Remicade 중 하나를 함유한 opti-MEM 분석 완충제로 재구성하였다. 결과를 도 41A에 나타낸다.

[0465] 이들 실험은 NanoBiT와 NanoTrip 보체 시스템을 이용하여 관심 대상의 분석물을 검출하기 위해 일체형, 페이퍼-기반 생물발광 분석 플랫폼을 구성하는 것이 가능하다는 것을 나타낸다. 또한, 이들 실험은 전반적 광 출력의 변화에 기반하여 샘플 매트릭스에 존재하는 분석물의 양을 정량화할 수 있다는 것을 입증한다. 관심 대상의 분석물(즉, Remicade)의 농도 증가는 생물발광 신호의 비례적 증가를 야기하였다(분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호는 분석물의 농도에 비례함).

[0466] **실시예 16**

[0467] **동결건조케이크 기반 일체형 분석물 검출 시스템**

[0468] NanoBiT(도 40C) 및 NanoTrip(도 41B 내지 도 41C) 보체 시스템을 함유하는 동결건조케이크-기반 검출 플랫폼의 효능을 시험하기 위해 실험을 수행하였다.

[0469] 도 40C에 나타낸 바와 같이, 생물발광 복합체 성분을 건조시켰을 때 안정성 조건을 시험하였다. 약 45㎕의 마스터 믹스 용액을 1.5㎖의 플라스틱 스냅-캡 바이알에 첨가하였다. 마스터 믹스는 하기를 포함하였다: pH 6.5에서 5% w/v 풀루란, 5mM ATT, 5mM 아스코르베이트, 40nM LgBiT-단백질 G 융합 및 20nM SmBiT-TNFα. 에탄올 중 약 5 내지 10㎕의 기질 푸리마진을 각 바이알에 첨가하고, 약 1시간 동안 건조시켰다. 이어서, 냉동 샘플을 밤새 동결건조시켜 동결건조케이크를 형성하였다. 시험 시, 100nM 및 10nM Remicade의 용액을 Opti-MEM 분석 완충제에서 제조하였다. 약 100㎕의 이들 용액을 NanoBiT 케이크를 함유하는 바이알에 첨가하고, 혼합을 위해 피펫팅하고, 이어서, Costar 3600 96-웰 플레이트에 옮겼다. 분석물 Remicade를 결여한 블랭크 대조군을 제조하였다. 도 40C의 결과는 기질을 포함하는 생물발광 복합체의 모든 성분을 냉동시키고, 동결건조케이크의 형태로 저장하고, 후속적으로 관심 대상의 분석물에 노출시켰을 때 분석물 농도가 증가함에 따른 신호의 비례적 증가를 입증한다.

[0470] 도 41B 내지 도 41C에서, 생물발광 복합체의 성분을 건조시켰을 때 안정성 조건을 시험하였다. 약 45㎕의 마스터 믹스 용액을 1.5㎖의 플라스틱 스냅-캡 바이알에 첨가하였다. 마스터 믹스는 하기를 포함하였다: pH 6.5에서 5% w/v 풀루란, 5mM ATT, 5mM 아스코르베이트, 9μM LgTrip 3546, 225nM SmTrip9-Protein G, 및 45nM SmBiT-TNFα. 에탄올 중 약 5 내지 10㎕의 기질 푸리마진을 각 바이알에 첨가하고, 약 1시간 동안 건조시켰다. 이어서, 냉동 샘플을 밤새 동결건조시켜 동결건조케이크를 형성하였다. 시험 시, 100nM, 10nM 및 1nM Remicade의 용액을 Opti-MEM 분석 완충제에서 제조하였다. 약 100㎕의 이들 용액을 NanoTrip 케이크를 함유하는 바이알에 첨가하고, 혼합을 위해 피펫팅하고, 이어서, Costar 3600 96-웰 플레이트에 옮겼다. 분석물 Remicade를 결여한 블랭크 대조군을 제조하였다. 도 41B 내지 도 41C의 결과는 기질을 포함하는 생물발광 복합체의 모든 성분을 냉동시키고, 동결건조케이크의 형태로 저장하고, 후속적으로 관심 대상의 분석물에 노출시켰을 때 분석물 농도가 증가함에 따른 신호의 비례적 증가를 입증한다.

[0471] 1nM Remicade를 함유하는 분석 완충제에 노출시킨 조건에서, Remicade를 함유하지 않는 블랭크 조건에 비해 전반적인 광 출력의 증가가 있었다. Remicade의 농도를 100nM까지 증가시킴에 따라 신호의 증가가 관찰되었다. 이들 실험은 NanoBiT와 NanoTrip 보체 시스템을 이용하여 관심 대상의 분석물을 검출하기 위해 일체형, 동결건조케이크-기반, 생물발광-기반 분석 플랫폼을 구성하는 것이 가능하다는 것을 나타낸다. 또한, 이들 실험은 전반적 광 출력의 변화에 기반하여 샘플 매트릭스에 존재하는 분석물의 양을 정량화할 수 있다는 것을 입증한다. 관심 대상의 분석물(즉, Remicade)의 농도 증가는 생물발광 신호의 비례적 증가를 야기하였다(분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호는 분석물의 농도에 비례함).

[0472] **실시예 17**

[0473] **분석물 검출을 위해 생물발광 복합체로부터 기질을 분리하기 위한 메쉬-기반 시스템**

[0474] 본 명세서에 제공된 생물발광 복합체의 펩타이드 및 폴리펩타이드 성분을 기질을 포함하지 않는 형식으로 생성하였을 때, 생물발광 신호를 생성하는 데 필요한 조건을 연구하기 위해 실험을 수행하였다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 용액(예를 들어, 관심 대상의 분석물을 함유)의 양을 발광성 기질이 부착된("케이크") 메쉬 또는 매트릭스에 첨가한다. 용액의 첨가는 메쉬 상에서 기질을 재구성하는 작용을 하고, 이 용액은 후속적으로 본 개시내용의 생물발광 복합체의 건조된 펩타이드 및 폴리펩타이드를 함유하는 페이퍼 표면과 상호작용하여, 따라서 생물발광 신호를 생성한다(도 42A). 메쉬 형식은 생물발광 신호를 검출하는 능력을 방해하지 않으며; 검출된 임의의 생물발광은 페이퍼 표면으로부터 유래되고, 실험 동안에 형성된 임의의 용액상으로부터 유래되지 않는다.

[0475] 도 42A에 나타낸 바와 같이, 생물발광은 이 형식을 이용하여 검출 가능하다. Whatman 903 페이퍼 스팟은 나일론 메쉬와 유사하게 약 0.25 인치 직경을 갖도록 만들어졌다. 생물발광 펩타이드/폴리펩타이드 성분을 함유하는 페이퍼 스팟을 생성하기 위해 사용한 마스터 믹스는 하기를 포함하였다: pH 6.5에서 5% w/v BSA, 5mM ATT, 5mM 아스코르베이트, 10μM NanoLuc. 약 10 내지 20㎕의 마스터 믹스를 스팟에 첨가하고, 이어서, 약 1시간 동안 약 35℃에서 건조시켰다. 기질을 함유하는 메쉬를 생성하기 위해, 수 중 약 0.75% 풀루란 용액을 제조하였다. 약 450㎕의 이 용액을 플라스틱 스냅-캡 바이알에 첨가하였다. EtOH 중 약 50㎕의 10mM 푸리마진을 바이알에 첨가하고, 혼합을 위해 피펫팅하였다. 약 25㎕의 이 용액을 메쉬-스팟 상부에 첨가하였다. 이어서, 메쉬 스팟을 드라이아이스 상에서 냉동시키고, 밤새 동결건조시켰다. 시험 시, 동결건조케이크 기질을 함유하는 메쉬를

NanoLuc® 단백질을 함유하는 스팟 상부에 두었다. 이어서, 완전한 시스템을 96-웰 costar 3600 플레이트에 첨가하였다. 이어서, 약 10㎕의 PBS를 메쉬 상부에 첨가하여 물질을 재구성하고, 플레이트를 RLU 광 출력에 대해 판독하였다.

[0476] 또한 메쉬-기반 형식을 갖는 LgTrip 3546 생물발광 성분을 이용하여 실험을 수행하였다. 생물발광 펩타이드/폴리펩타이드 성분을 함유하는 페이퍼 스팟을 생성하기 위해 사용한 마스터 믹스는 하기를 포함하였다: pH 6.5에서 5% w/v BSA, 5mM ATT, 5mM 아스코르베이트, 100nM LgTrip 3546. 약 10 내지 20㎕의 마스터 믹스를 스팟에 첨가하고, 이어서, 약 1시간 동안 약 35℃에서 건조시켰다. 기질을 함유하는 메쉬를 생성하기 위해, 수 중 약 0.75% 풀루란 용액을 제조하였다. 약 450㎕의 이 용액을 플라스틱 스냅-캡 바이알에 첨가하였다. EtOH 중 약 50㎕의 10mM 푸리마진을 바이알에 첨가하고, 혼합을 위해 피펫팅하였다. 약 25㎕의 이 용액을 메쉬-스팟 상부에 첨가하였다. 이어서, 메쉬 스팟을 드라이아이스 상에서 냉동시키고, 밤새 동결건조시켰다. 시험 시, 100nM 내지 0.1nM 범위의 다이펩타이드를 PBS에서 제조하였다. 스팟을 웰에 넣었고, 기재를 함유하는 스크린을 스팟 표면에 넣었다. 각 농도의 펩타이드를 함유하는 약 10㎕의 용액을 스크린 표면에 첨가하고, RLU를 기록하였다(도 42B 내지 도 42C). 블랭크 대조군은 임의의 다이펩타이드를 함유하지 않았다.

[0477] 또한 메쉬-기반 형식을 갖는 LgTrip 3546 생물발광 성분을 이용하여 그리고 풀루란 필름을 형성함으로써 실험을 수행하였다. 생물발광 펩타이드/폴리펩타이드 성분을 함유하는 페이퍼 스팟을 생성하기 위해 사용한 마스터 믹스는 하기를 포함하였다: pH 6.5에서 5% w/v BSA, 5mM ATT, 5mM 아스코르베이트, 100nM LgTrip 3546. 약 10 내지 20㎕의 마스터 믹스를 스팟에 첨가하고, 이어서, 약 1시간 동안 약 35℃에서 건조시켰다. 기질을 함유하는 메쉬를 생성하기 위해, 수 중 약 2.0% 풀루란 용액을 제조하였다. 약 450㎕의 이 용액을 플라스틱 스냅-캡 바이알에 첨가하였다. EtOH 중 약 50㎕의 10mM 푸리마진을 바이알에 첨가하고, 혼합을 위해 피펫팅하였다. 약 25㎕의 이 용액을 메쉬-스팟 상부에 첨가하였다. 이어서, 스팟을 주위 조건 하에, 암실에서 밤새 건조시켰다. 이 방법은 메쉬 홀을 채운 풀루란 필름의 형성을 초래하였다. 시험 시, 100nM 내지 0.1nM 범위의 다이펩타이드를 PBS에서 제조하였다. 스팟을 웰에 넣었고, 기재를 함유하는 스크린을 스팟 표면에 넣었다. 각 농도의 펩타이드를 함유하는 약 10㎕의 용액을 스크린 표면에 첨가하고, RLU를 기록하였다(도 42D 내지 도 42E). 블랭크 대조군은 임의의 다이펩타이드를 함유하지 않았다.

[0478] 이들 실험은 펩타이드/폴리펩타이드 성분이 기질로부터 분리되는 메쉬-기반 형식에서 생물발광 신호를 검출하는 것이 실현 가능하다는 것을 나타낸다. 또한, 본 형식과 관련하여, 이들 실험은 관심 대상의 분석물(즉, 다이펩타이드)의 농도 증가가 생물발광 신호의 비례적 증가를 야기한다(분석물 검출 복합체로부터 생성된 생물발광 신호는 분석물의 농도에 비례함)는 것을 입증한다.

[0479] **실시예 18**

[0480] **케이크 외관에 대한 상이한 제형화, 동결건조된 기질, 재구성된 동력학 활성 성능, 및 가속화된 열적 안정성의 시험**

[0481] 푸리마진 기질의 보존을 위한 동결건조의 잠재적 적용을 평가하기 위해, 푸리마진을 함유하는 제형을 제조하였다. 20× 저장액 제형은 다음과 같았다:

[0482] 조건 1: 에탄올, 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.5% 풀루란 w/v, ddH20(Millipore) 중 100 μM 푸리마진;

[0483] 조건 3: 에탄올, 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.5% 풀루란 w/v, 20mM HEPES 완충제(pH 8.0), 90mM 글리신, 20mM 히스티딘, 25mg/㎖ 수크로스, 0.01% 폴리솔베이트 80 중 100 μM 푸리마진;

[0484] 조건 5: 85% 에탄올 + 15% 글리콜, 200mM MES 완충제(pH 6.0), 200mM 하이드록시프로일 베타 사이클로덱스트린(m.w. 1396Da), 600mM 아스코르브산나트륨, 2.5% 풀루란 w/v 중 40 μM 푸리마진; 및

[0485] 조건 7: 에탄올, 200mM MES 완충제(pH 6.0), 200mM 하이드록시프로일 베타 사이클로덱스트린(m.w. 1396 Da), 600mM 아스코르브산나트륨, 2.5% 풀루란 w/v 중 20 μM 푸리마진.

[0486] 20× 저장 용액의 1㎖의 분취액을 10㎖의 호박색 유리 바이알에 제공하고, 러너(runner) 마개를 바이알에 부분적으로 삽입하였다. 바이알을 동결건조기(Virtis Genesis 12EL 동결건조기)에 장입하고, 선반을 4.7℃까지 사전에 냉각시켰다. 이어서, 생성물은 응축기 단계가 시작된 후 2시간 동안 -50℃의 보관 온도로 냉동 단계를 받았다. 실행 동안, 응축기 온도를 -5℃ 내지 -87℃에서 실행하였다. 다음에 진공 풀다운을 75 및 200mTorr의 압력 설정점에서 실행하였다. 승화를 대략 7.5시간 동안 지속하였고, 흡착을 대략 16.1시간 동안 지속하였다. 동결건

조 과정의 종료 시, 바이알을 다시 질소로 채우고, 대략 600Torr의 압력에서 완전히 삽입된 마개로 밀봉하였다.

[0487] 바이알을 25℃ 또는 60℃에서 보관하고, 동결건조 후 다양한 시점에 시험하였다. 활성-기반 분석을 위해, 푸리마진 케이크를 0.01% BSA를 함유하는 10㎖의 PBS로 재구성하였다. 바이알을 수동으로 진탕시키고, 실온에서 5분 동안 평형상태로 만들었다. 50㎕의 재구성 기질을 동일한 BSA 완충제에서 재구성한 50㎕의 1ng/㎖ 정제된 NANOLUC 효소(Promega)에 첨가하였다(최종[NanoLuc] = 0.5ng/㎖). 사용한 대조군은 제조업자의 프로토콜에 따라 NANOGLO 생세포 기질(Promega 카탈로그 N205) 또는 NANOGLO 기질(Promega 카탈로그 N113)이었지만, 키트(Promega)에 제공한 희석 완충제 대신 0.01% BSA를 함유하는 PBS에 희석시켰다. 고체, 백색, 비결합 표면(nonbinding surface: NBS) 플레이트(Costar)에서 분석을 수행하고, 실험에 따라 동력학 또는 종점 판독을 이용하여 총 발광을 수집하는 GLOMAX Discover 멀티모드 마이크로플레이트 판독기(Promega) 상에서 분석하였다. 절대[푸리마진] 분석을 위해, 재구성 샘플을 파장 245㎚에서의 흡광도 스펙트럼에 대해 HPLC 상에서 분석하고, 제0일에 남아있는 절대량을 플롯팅하였다.

[0488] 이들 제형으로부터 초래된 동결건조 케이크의 외관을 도 43에 나타내며, 이는 조건 5 및 7이 일부 크래킹을 나타낸다고 해도, 시험한 4가지 조건이 모두 무손상 케이크를 생성하였다는 것을 나타낸다. 이들 바이알에 대해 공급한 pH 지표는 얻어진 케이크가 조건 1에 대해 약 2 내지 3의 pH 값을 갖고, 조건 3에 대해 약 7.5의 pH 값을 갖고, 조건 6 및 7에 대해 약 6의 pH 값을 가진다는 것을 나타내었다. 재구성된 푸리마진의 신호 동력학은, 표준 유기 저장 완충제(N113 및 N205) 중의 푸리마진에 비해 정제되고 -20℃에서 유지한 NanoLuc로 시험할 때, 제형화된 완충제 및 동결건조 과정 그 자체로 인한 성능의 관찰 가능한 상실이 없으며, 조건 5 및 7에 대해 반감기가 개선되었다는 것을 나타내었다(도 44).

[0489] 가속화된 열적 안정성 연구는 조건 1에 대해 제형화되고 동결건조된 푸리마진에 대해 3개월 동안 활성의 상실을 나타내었고, 이는 승온에서 저장될 때 약 10일에 모든 활성을 상실한 유기 용매에 저장된 푸리마진과 극명히 대조적이었다(도 45). 25℃ 및 60℃에 저장 후에 남아있는 절대[푸리마진]에 대한 HPLC 분석은 표준 유기 저장 완충제 중 푸리마진에 비해 유의미하게 더 높은 순도의 푸리마진을 함유하는 제형화 및 동결건조된 기질에 의한 활성 발견을 뒷받침하였다(도 46A 및 도 46B). 제형화, 동결건조된 푸리마진의 액체 안정성을 결정하기 위해, 바이알을 물로 재구성하고, 제0일에 비교하여 총 남아있는 푸리마진에 대한 HPLC에 의한 분석 전 12일 동안 용액 중에 남아있도록 하였다. 조건 5 및 7에 대한 액체 안정성은 우수한 것으로 발견되었다(도 47).

[0490] **실시예 19**

[0491] **단클론성 항체쌍을 화학적으로 접합시키기 위해 할로태그-펩타이드 융합을 이용하는 용액-기반, 균질한 인간 인터류킨-6 삼중 면역분석의 개발**

[0492] 균질한 NanoLuc 삼중(NanoTrip) 면역분석의 기본 원칙을 도 48에 도시한다. 첫째로, IL-6 상의 비-중복 에피토프를 표적화하는 항체 쌍을 HaloTag® 기술을 이용하여 SmTrip9(서열번호 13) 또는 HiBiT(서열번호 11)에 화학적으로 접합시킨다. 표지된 항체를 IL-6 분석물에 결합시킬 때, 상보성 서브유닛은 근위로 오게 되고, 이에 의해 LgTrip 3546 단백질(서열번호 12) 및 푸리마진 기질의 존재 하에 밝은 루시퍼라제를 재구성한다. 이 분석은 표준 플레이트-판독 루미노미터에 의해 생성된 발광의 양이 존재하는 표적 분석물의 양에 직접 비례하기 때문에 정량적이다.

[0493] pFN29A HIS_6할로태그 T7 Flexi 벡터(Promega)를 이용하여 할로태그의 아미노 말단에 대한 2× 또는 3× Gly-Ser-Ser-Gly 링커 중 하나에 의해 분리되는 SmTrip9 변이체(SmTrip9 Pep521; 서열번호 16) 또는 SmTrip10 변이체(SmTrip10 Pep289 또는 VSHiBiT; 서열번호 17)를 함유하는 유전자 융합을 달성하였다. 25㎍/㎖ 카나마이신을 함유하는 LB 배지에서 37℃에서 밤새 성장시킨 50㎖ 종균 배양물을 접종하기 위해 His태그-할로태그 융합 단백질을 발현시키는 이콜라이의 글리세롤 저장액을 사용하였다. 종균 배양물을 25㎍/㎖ 카나마이신, 0.12% 글루코스 및 0.2% 람노스를 함유하는 500㎖의 신선한 LB 배지에 1:100으로 희석시켰다. 배양물을 25℃에서 22 내지 24시간 동안 성장시켰다. 세포를 30분 동안 4℃에서 원심분리(10,000rpm)에 의해 펠릿화하고, 50㎖ PBS에서 재현탁시켰다. 1㎖ 프로테아제 저해제 칵테일(Promega), 0.5㎖ RQ1 DNase(Promega) 및 0.5㎖의 10㎎/㎖ 라이소자임(Sigma)을 첨가하고, 세포 현탁액을 1시간 동안 약하게 교반시키면서 얼음 상에서 인큐베이션시켰다. 세포를 1.5분(총 3분) 동안 5초 간격으로 15% 전력에서 초음파 처리에 의해 용해시키고, 후속적으로, 10,000rpm에서 30분 동안 4℃에서 원심분리시켰다. 상청액을 수집하고, 제조업자의 권장 프로토콜에 따라 HisTag 칼럼(GE)을 이용하여 단백질을 정제하였다. 500mM 이미다졸을 이용하여 단백질을 용리시키고, PBS 중에서 투석하고, SDS-PAGE 겔을 이용하여 특성규명하고, 95% 초과의 순도였다. 단백질을 -20℃에서 50% 글리세롤 중에 저장하였다.

[0494] 할로태그-펩타이드 융합 단백질에 항체를 화학적으로 접합시키기 위해, 항체를 Zeba 스핀 탈염 칼럼(ThermoFisher)을 이용하여 10mM 중탄산나트륨 완충제(pH 8.5)에 2× 완충제 교환하였다. 이어서, 항체를 22℃에서 1000rpm으로 2시간 동안 진탕시켜 200μM 아민-반응성 할로태그 석신이미딜 에스터(04) 리간드(Promega)로 프라이밍하였다. PBS 완충제 중 Zeba 스핀 칼럼을 2회 통과시켜 비반응 리간드를 제거하였다. 이어서, 항체를 4℃에서 밤새 진탕시키면서 30μM의 할로태그 융합 단백질로 밤새 공유적으로 표지하였다. HaloLink 수지(Promega)를 이용하여 과량의 비반응 할로태그 융합 단백질을 제거하였다. 비-변성 SDS-PAGE 겔을 사용하여 접합 항체를 특성규명하였다. 인간 IL-6 면역분석에서 사용한 마우스 항-인간 IL-6 단클론성 항체는 클론 5IL6(Thermo 카탈로그 번호 M620) 및 클론 505E 9A12 A3(Thermo 카탈로그 번호 AHC0662)이었다. SDS-PAGE 겔을 표지 항체에 대해 수행하였고, 각 항체를 가변적 수의 펩타이드-할로태그 융합 단백질로 표지하고, 주요 종이 3 내지 5개의 펩타이드 표지를 함유하는 종임을 결정하였다(도 49).

[0495] 도 50에 나타낸 바와 같이 완전히 보완된 시스템의 최대 광 출력 및 신호 지속기간을 확립하기 위해 결합 동력학 연구를 수행하였다. 신호 동력학을 하기 조건들 간에 비교하였다: (1) 펩타이드 표지된 항체 및 LgTrip 3546(서열번호 12)을 0시점에 푸리마진의 첨가에 의해 90분 동안 rhIL-6으로 사전에 평형상태로 만들었고, (2) 펩타이드 표지된 항체를 0시점에 LgTrip 3546 및 푸리마진의 첨가에 의해 90분 동안 rhIL-6으로 사전에 평형상태로 만들고, 그리고 (3) 모든 분석 시약을 0시점에 rhIL-6에 첨가한다. 조건 2는 펩타이드 표지된 항체:rhIL-6 복합체에 대한 LgTrip 3546(서열번호 12)의 결합 동력학을 추적한다. 조건 3은 분석물에 대한 항체 및 펩타이드에 대한 LgTrip 3546의 결합 동력학을 추적한다. 도 50A는 미가공 RLU를 나타내고, 도 50B는 5ng/㎖의 rhIL-6의 존재 하에 생성된 RLU 값을 rhIL-6의 부재 하에 생성된 배경 신호로 나눔으로써 계산한 바와 같은 배수 반응을 나타낸다. 사용한 분석 완충제는 PBS 중 0.01% BSA, pH 7.0이었고, 분석 시약 농도는 펩타이드 표지 항체에 대해 7ng/㎖, 1μM LgTrip 3546(서열번호 12) 단백질 및 푸리마진이었다.

[0496] 도 51은 PBS 중 0.01% BSA, pH 7.0으로 이루어진 표준 분석 완충제에서 수행한 용액-기반 균질 IL-6 면역분석에 대한 용량 반응 곡선을 나타낸다. 이 분석은 2.1pg/㎖의 검출한계(LOD)로 극도로 민감한 것으로 나타났고, 이는 10^3 내지 10^4 이상의 광범위한 역학 범위를 초래하고, 선형 범위 전체적으로 낮은 가변성(CV <10%)을 유지하였다. 이들 실험에 대해, 7ng/㎖의 각 펩타이드 표지 항체 및 1μM LgTrip 3546(서열번호 12) 단백질을 90분 동안 rhIL-6의 존재 하에 인큐베이션시켰다. 푸리마진을 첨가하고, 발광 신호를 분석하였다.

[0497] **실시예 20**

[0498] **바이알 내 동결건조, 단일-시약 삼중 면역분석**

[0499] 단일 바이알에서 전체 IL-6 삼중 면역분석의 보존을 위한 동결건조의 잠재적 적용을 평가하기 위해, 펩타이드 표지된 항체(SmTrip9 Pep521(서열번호 16) 및 SmTrip10 Pep289(서열번호 17)), LgTrip 3546(서열번호 12) 및 푸리마진을 함유하는 제형을 제조하였다. 20× 저장액 제형은 다음과 같다:

[0500] 제형 A: 20mM HEPES 완충제(pH 8.0), 90mM 글리신, 20mM 히스티딘, 25mg/㎖ 수크로스, 0.01% 폴리솔베이트 80, 할로태그-SmTrip9 Pep521(서열번호 16)로 표지된 0.6㎍/㎖ 클론 5IL6 항체, 할로태그-SmTrip10 Pep289(서열번호 17) 및 20μM LgTrip 3546(서열번호 17)로 표지된 1.2㎍/㎖ 505E A12 A3 항체.

[0501] 제형 B: 20mM HEPES 완충제(pH 8.0), 90mM 글리신, 20mM 히스티딘, 25mg/㎖ 수크로스, 0.01% 폴리솔베이트 80, 할로태그-SmTrip9 Pep521(서열번호 16)로 표지된 0.6㎍/㎖ 클론 5IL6 항체, 할로태그-SmTrip10 Pep289(서열번호 17) 및 20μM LgTrip 3546(서열번호 12)로 표지된 1.2㎍/㎖ 505E A12 A3 항체, 및 에탄올 중 100μM 푸리마진.

[0502] 제형 C: 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.5% 풀루란 w/v, 20mM HEPES 완충제(pH 8.0), 90mM 글리신, 20mM 히스티딘, 25mg/㎖ 수크로스, 0.01% 폴리솔베이트 80, 할로태그-SmTrip9 Pep521(서열번호 16)로 표지된 0.6㎍/㎖ 클론 5IL6 항체, 할로태그-SmTrip10 Pep289(서열번호 17) 및 20μM LgTrip 3546(서열번호 12)로 표지된 1.2㎍/㎖ 505E A12 A3 항체, 및 에탄올 중 100μM 푸리마진.

[0503] 20× 저장 용액의 1㎖의 분취액을 10㎖의 호박색 유리 바이알에 제공하고, 러너 마개를 바이알에 부분적으로 삽입하였다. 바이알을 동결건조기(Virtis Genesis 12EL 동결건조기)에 장입하고, 선반을 4.7℃까지 사전에 냉각시켰다. 이어서, 생성물은 응축기 단계가 시작된 후 2시간 동안 -50℃의 보관 온도로 냉동 단계를 받았다. 실행 동안, 응축기 온도를 -5℃ 내지 -87℃에서 실행하였다. 다음에 진공 풀다운을 75 및 200mTorr의 압력 설정점에서 실행하였다. 승화를 대략 7.5시간 동안 지속하였고, 흡착을 대략 16.1시간 동안 지속하였다. 동결건조 과정

의 종료 시, 바이알을 다시 질소로 채우고, 대략 600Torr의 압력에서 완전히 삽입된 마개로 밀봉하였다.

[0504] 도 52A는 제형 A 및 B를 이용하는 단일-시약, IL-6 NanoTrip(삼중 NanoLuc) 면역분석을 위한, 얻어진 동결건조 생성물을 나타낸다.

[0505] 바이알을 25℃에서 보관하고, 동결건조 후 다양한 시점에 시험하였다. 활성-기반 분석을 위해, 단일-시약 케이크를 0.01% BSA를 함유하는 10㎖의 PBS로 재구성하였다. 바이알을 수동으로 진탕시키고, 실온에서 5분 동안 평형상태로 만들었다. 50㎕의 재구성 기질을 동일한 BSA 완충제에서 재구성한 50㎕의 재조합 인간 IL-6(공급원)에 첨가하였다. NANOGLO 생세포 기질(Promega N205)을 사용한 제형 A는 푸리마진의 첨가가 필요하다. 고체, 백색, 비결합 표면(NBS) 플레이트(Costar)에서 분석을 수행하고, 실험에 따라 동력학 또는 종점 판독을 이용하여 총 발광을 수집하는 GLOMAX Discover 멀티모드 마이크로플레이트 판독기(Promega) 상에서 분석하였다. 도 52B는 이 제형이 보관-안정성이며 시험한 시간에 걸쳐 우수한 용량 반응 곡선을 나타낸다는 것을 나타내는 주위 온도에서 2주 시간 과정에 따른 제형 A의 신호/배경 분석 성능을 나타낸다. 그러나, 푸리마진을 첨가할 때(즉, 제형 B), 감소된 저장-안정성이 관찰된다(도 52C).

[0506] 도 53A는 제형 C를 이용하는 단일-시약, IL-6 NanoTrip(삼중 NanoLuc) 면역분석을 위한, 얻어진 동결건조 생성물을 나타낸다. 이 제형은 임의의 단편화 없이 유리측으로부터 무손상 및 이동성인 매우 바람직한 케이크를 생성한다. 도 53B는 이 제형이 보관-안정성이며 시험한 시간에 걸쳐 변화되지 않는 우수한 용량 반응 곡선을 나타낸다는 것을 나타내는 주위 온도에서 3개월의 저장 시간 과정에 따른 제형 C의 신호/배경 분석 성능을 나타낸다. 도 54는 0.01% BSA를 함유하는 PBS에서 재구성 후 동결건조 제형 C의 IL-6 용량 반응의 동력학 프로파일을 나타낸다.

[0507] 복잡한 인간 매트릭스와의 동결건조 분석 양립 가능성을 결정하기 위해, 제형 C로 생성한 동결건조 케이크를 0.01% BSA를 함유하는 PBS(pH 7.0)에서 재구성하였다. 20% 정상 풀링 인간 혈청, 시트르산염 수집 혈장, 또는 소변 중 50 ul의 rhIL-6을 함유하는 96-웰 미량정량판의 웰에 50㎕를 첨가하였다. 모든 실험에서, 플레이트를 실온에서 90분 동안 인큐베이션시켰다. 모든 실험에서 분석 시약의 최종 농도는 60ng/㎖ SmTrip10-표지 항체, 30ng/㎖ SmTrip9-표지 항체, 1μM LgTrip 3546 및 5μM 푸리마진이었다. 발광성을 분석하였다. 도 55는 제형 C에 의해 생성된 단일-시약 IL-6 NanoTrip 면역분석과의 복합체 샘플 매트릭스 호환 가능성을 나타내는 이들 실험으로부터의 신호/배경 결과를 나타낸다.

[0508] **실시예 21**

[0509] **사전 충전, 96-웰 미량정량판에서 동결건조, 단일-시약 삼중 면역분석**

[0510] 직접적으로 96-웰 미량정량판에 대한 전체 IL-6 NanoTrip(삼중 NanoLuc) 면역분석의 보존을 위한 동결건조의 잠재적 적용을 평가하기 위해, 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.5% 풀루란 w/v, 20mM HEPES 완충제(pH 8.0), 90mM 글리신, 20mM 히스티딘, 25㎎/㎖ 수크로스, 0.01% 폴리솔베이트 80, 할로태그-SmTrip9 Pep521(서열번호 16)로 표지된 0.12㎍/㎖ 클론 5IL6 항체, 할로태그-SmTrip10 Pep289(서열번호 17)로 표지된 0.24㎍/㎖ 505E A12 A3 항체, 4μM LgTrip 3546(서열번호 12), 및 에탄올 중 100μM 푸리마진을 함유하는 제형(앞 실시예의 제형 C와 동일하지만, 바이알에서 사용한 바와 같은 20× 저장 시약 대신 4× 시약을 첨가함)을 사용하였다.

[0511] 4× 저장 용액의 대략 25㎕의 분취액을 96-웰 미량정량판에 제공하였다. 두 유형의 플레이트를 사용하였다: 비-결합 표면(Costar 3600) 및 비-처리 표면(Costar 3912). 플레이트를 동결건조기(Virtis Genesis 12EL 동결건조기)에 장입하고, 선반을 4.7℃까지 사전에 냉각시켰다. 이어서, 생성물은 응축기 단계가 시작된 후 2시간 동안 -50℃의 보관 온도로 냉동 단계를 받았다. 실행 동안, 응축기 온도를 -5℃ 내지 -87℃에서 실행하였다. 다음에 진공 풀다운을 75 및 200mTorr의 압력 설정점에서 실행하였다. 승화를 대략 7.5시간 동안 지속하였고, 흡착을 대략 16.1시간 동안 지속하였다. 동결건조 과정의 종료 시, 플레이트를 다시 질소로 채우고, 접착 플레이트로 밀봉하였다.

[0512] 도 56A는 웰 바닥에서 동결건조 물질이 있는 플레이트 중 하나를 도시한다. 동결건조 케이크는 무손상 케이크로 남아있었지만, 비결합 표면 플레이트를 이용할 때 이동성이었다. 동결건조 물질은 비-처리 플레이트에서 웰 하부에 "스틱(stuck)"으로 남아있었다. 도 56B는 1× rhIL-6을 웰에 직접 첨가하고, GLOMAX 루미노미터를 이용하여 발광에 대해 분석하였을 때 얻은 생물발광을 나타낸다. 얻어진 용량 반응 곡선은 플레이트 둘 다에서 우수한 재구성 및 성능을 나타내었다.

[0513] **실시예 22**

[0514] **용액-기반, 균질 IL-6 삼중 면역분석을 이용하는 제형 중 개개 부형제 효과의 시험**

[0515] 단일-시약 NanoTrip(삼중 NanoLuc) 면역분석에 대한 동결건조 제형에서 사용한 개개 부형제의 분석 성능 효과를 결정하기 위해, 용액-기반 분석에서 IL-6 모델 시스템을 사용하고, 다양한 부형제의 효과를 분석하였다. 도 57A는 PBS 중 0.01% BSA, pH 7.0으로 이루어지고 X-축에 나타낸 바와 같은 다양한 개개 부형제를 첨가한 표준 분석 완충제에서 수행한 용액-기반 균질 IL-6 면역분석에 대한 분석 배경 신호를 나타낸다. 도 57B는 실시예 20로부터의 제형 C 및 제형 C의 변형 형태로 이루어진 상이한 완충제에서 분석을 수행할 때 IL-6 용량 반응 곡선을 나타낸다. 이들 실험을 위해, 할로태그-SmTrip9 Pep521(서열번호 16)로 표지한 30ng/㎖ 5IL6 항체, 할로태그-SmTrip10 Pep289(서열번호 17)로 표지한 60ng/㎖ 505E A12 A3 항체, 및 1μM LgTrip 3546(서열번호 12)을 90분 동안 rhIL-6의 존재 하에 인큐베이션시켰다. 푸리마진(Promega 생세포 기질 N205)을 완충제로서 표시된 제형을 이용하는 것을 제외하고 제조업자의 설명서에 따라 첨가하였다. GLOMAX 루미노미터를 이용하여 발광 신호를 분석하였다. 이들 실험은 NanoTrip 면역분석을 위한 적절한 완충제 성분을 결정하기 위해 반복 실험이 필요하다는 것을 입증하였다.

[0516] **실시예 23**

[0517] **표적 분석물 인간 심장 트로포닌 I에 대한 바이알에서의 용액-기반 및 동결건조, 단일-시약 삼중 면역분석의 생성**

[0518] 균질한 NanoTrip(NanoLuc 삼중) 심장 트로포닌 I 면역분석의 기본 원칙을 도 58에 도시한다. 첫째로, 인간 심장 트로포닌 I 상의 비-중복 에피토프를 표적화하는 항체 쌍을 HaloTag® 기술을 이용하여 SmTrip9(또는 이의 변이체) 또는 HiBiT(또는 이의 변이체)에 화학적으로 접합시킨다. 표지된 항체를 심장 트로포닌 I 분석물에 결합시킬 때, 상보성 서브유닛은 근위로 오게 되고, 이에 의해 LgTrip 3546 단백질 및 푸리마진 기질의 존재 하에 밝은 루시퍼라제를 재구성한다. 이 분석은 표준 플레이트-판독 루미노미터에 의해 생성된 발광의 양이 존재하는 표적 분석물의 양에 직접 비례하기 때문에 정량적이다.

[0519] pFN29A HIS_6할로태그 T7 Flexi 벡터(Promega)를 이용하여 할로태그의 아미노 말단에 대한 2× 또는 3× Gly-Ser-Ser-Gly 링커 중 하나에 의해 분리되는 SmTrip9 Pep521(서열번호 16) 또는 SmTrip10 Pep289(서열번호 17)를 함유하는 유전자 융합을 달성하였다. 25㎍/㎖ 카나마이신을 함유하는 LB 배지에서 37℃에서 밤새 성장시킨 50㎖ 종균 배양물을 접종하기 위해 His태그-할로태그 융합 단백질을 발현시키는 이콜라이의 글리세롤 저장액을 사용하였다. 종균 배양물을 25㎍/㎖ 카나마이신, 0.12% 글루코스 및 0.2% 람노스를 함유하는 500㎖의 신선한 LB 배지에 1:100으로 희석시켰다. 배양물을 25℃에서 22 내지 24시간 동안 성장시켰다. 세포를 30분 동안 4℃에서 원심분리(10,000rpm)에 의해 펠릿화하고, 50㎖ PBS에서 재현탁시켰다. 1㎖ 프로테아제 저해제 칵테일(Promega), 0.5㎖ RQ1 DNase(Promega) 및 0.5㎖의 10㎎/㎖ 라이소자임(Sigma)을 첨가하고, 세포 현탁액을 1시간 동안 약하게 교반시키면서 얼음 상에서 인큐베이션시켰다. 세포를 1.5분(총 3분) 동안 5초 간격으로 15% 전력에서 초음파처리에 의해 용해시키고, 후속적으로, 10,000rpm에서 30분 동안 4℃에서 원심분리시켰다. 상청액을 수집하고, 제조업자의 권장 프로토콜에 따라 HisTag 칼럼(GE)을 이용하여 단백질을 정제하였다. 500mM 이미다졸을 이용하여 단백질을 용리시키고, PBS 중에서 투석하고, SDS-PAGE 겔을 이용하여 특성규명하고, 95% 초과의 순도였다. 단백질을 -20℃에서 50% 글리세롤 중에 저장하였다.

[0520] 할로태그-펩타이드 융합 단백질에 항체를 화학적으로 접합시키기 위해, 항체를 Zeba 스핀 탈염 칼럼(ThermoFisher)을 이용하여 10mM 중탄산나트륨 완충제(pH 8.5)에 2× 완충제 교환하였다. 이어서, 항체를 22℃에서 1000rpm으로 2시간 동안 진탕시켜 200μM 아민 반응성 할로태그 석신이미딜 에스터(04) 리간드(Promega)로 프라이밍하였다. PBS 완충제 중 Zeba 스핀 칼럼을 2회 통과시켜 비반응 리간드를 제거하였다. 이어서, 항체를 4℃에서 밤새 진탕시키면서 30μM의 할로태그 융합 단백질로 밤새 공유적으로 표지하였다. HaloLink 수지(Promega)를 이용하여 과량의 비반응 할로태그 융합 단백질을 제거하였다. 비-변성 SDS-PAGE 겔을 사용하여 접합 항체를 특성규명하였다. 인간 심장 트로포닌 I 면역분석에서 사용한 항-인간 심장 트로포닌 I 단클론성 항체는 재조합 토끼 클론 1H11L19(Invitrogen) 및 단클론성 마우스 항체 클론 16A11(Invitrogen)이었다.

[0521] 도 59A(미가공 RLU) 및 59B(신호/배경)는 PBS 중 0.01% BSA, pH 7.0으로 이루어진 표준 분석 완충제에서 수행한 용액-기반 균질 심장 트로포닌 I 면역분석에 대한 용량 반응 곡선을 나타낸다. 정제된 재조합 인간 심장 트로포닌 I(Fitzgerald)을 사용하여 용량 반응 곡선을 생성하였다. 이들 실험을 위해, 할로태그-24gly/ser-SmTrip9 Pep521(서열번호 16)로 표지된 2ng/㎖의 클론 1H11L19, 할로태그-8gly/ser-SmallTrip10 Pep289(서열번호 17)로 표지된 40ng/㎖의 클론 16A11 및 1μM LgTrip 3546(서열번호 12) 단백질을 90분 동안 재조합 인간 심

장 트로포닌 I의 존재 하에 인큐베이션시켰다. 완충제로서 PBS 중 0.01% BSA를 이용한 것을 제외하고 제조업자의 설명서에 따라 푸리마진(Promega 생세포 기질 N205)을 첨가하였다. GLOMAX 루미노미터 상에서 발광 신호를 분석하였다.

[0522] 단일 바이알에서 전체 심장 트로포닌 I 삼중 면역분석의 보존을 위한 동결건조의 잠재적 적용을 평가하기 위해, 펩타이드 표지된 항체(SmTrip9 Pep521(서열번호 16) 및 SmTrip10 Pep289(서열번호 17)), LgTrip 3546(서열번호 12) 및 푸리마진을 함유하는 제형을 제조하였다. 20× 저장액 제형은 다음과 같다:

[0523] 대략, 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.5% 풀루란 w/v, 20mM HEPES 완충제(pH 8.0), 90mM 글리신, 20mM 히스티딘, 25mg/mℓ 수크로스, 0.01% 폴리솔베이트 80, 할로태그-SmTrip9 Pep521(서열번호 16)로 표지된 0.08㎍/mℓ 클론 1H11L19 항체, 할로태그-SmTrip10 Pep289(서열번호 17)로 표지된 1.6㎍/mℓ의 클론 16A11 항체, 20μM LgTrip 3546(서열번호 12) 및 200μM 푸리마진(Promega NANOGLO 기질 N113).

[0524] 20× 저장 용액의 1mℓ의 분취액을 10mℓ의 호박색 유리 바이알에 제공하고, 러너 마개를 바이알에 부분적으로 삽입하였다. 바이알을 동결건조기(Virtis Genesis 12EL 동결건조기)에 장입하고, 선반을 4.7℃까지 사전에 냉각시켰다. 이어서, 생성물은 응축기 단계가 시작된 후 2시간 동안 -50℃의 보관 온도로 냉동 단계를 받았다. 실행 동안, 응축기 온도를 -5℃ 내지 -87℃에서 실행하였다. 다음에 진공 풀다운을 75 및 200mTorr의 압력 설정점에서 실행하였다. 승화를 대략 7.5시간 동안 지속하였고, 흡착을 대략 16.1시간 동안 지속하였다. 동결건조 과정의 종료 시, 바이알을 다시 질소로 채우고, 대략 600Torr의 압력에서 완전히 삽입된 마개로 밀봉하였다.

[0525] 활성-기반 분석을 위해, 단일-시약 케이크를 0.01% BSA를 함유하는 10mℓ의 PBS로 재구성하였다. 바이알을 수동으로 진탕시키고, 실온에서 5분 동안 평형상태로 만들었다. 50㎕의 재구성된 단일-시약 심장 트로포닌 I NanoTrip(삼중 NanoLuc) 면역분석을 동일한 BSA 완충제에서 또는 일반 혈청 희석제(Immunochemistry Technologies)에서 희석시킨 20% 인간 혈청과 함께 재구성한 50㎕의 재조합 인간 심장 트로포닌 I(Fitzgerald)에 첨가하였다. 고체, 백색, 비결합 표면(NBS) 플레이트(Costar)에서 분석을 수행하고, 종점 판독을 이용하여 총 발광을 수집하는 GLOMAX Discover 멀티모드 마이크로플레이트 판독기(Promega) 상에서 분석하였다. 도 60은 PBS 완충제에서 또는 일반 혈청 희석제 중에서 희석시킨 인간 혈청의 복잡한 매트릭스 샘플의 존재 하에 0.01% BSA 중 샘플에 의한 단일-시약 트로포닌 NanoTrip 면역분석의 재구성 시 얻어진 생물발광의 심장 트로포닌 I 용량 반응 곡선을 나타낸다. 이 면역분석을 이용하여 혈청의 존재 하에서조차 트로포닌을 효과적으로 검출하였다.

[0526] **실시예 24**

[0527] **삼중 면역분석 성능에 대한 복합체 샘플 기질 효과의 연구 및 완화**

[0528] 분석이 임상 바이오마커에 대해 통상적으로 분석된 인간 샘플 유형, 및 분석 성능에 영향을 미치는 샘플 내 인자와 양립 가능한지의 여부를 결정하기 위해 용액-기반, 균질한 IL-6 NanoTrip(삼중 NanoLuc) 면역분석을 시험하고, 이들 효과를 완화시키는 것이 가능한 용액을 연구하였다. 이는 결과의 정확한 값을 변경시키는 샘플에 존재하는 물질의 효과로서 정의된 면역분석에서 샘플 매트릭스 간섭 효과가 세척 단계의 제거로 인해 특히 균질한 형식에서 통상적인 현상이기 때문에 중요하다.

[0529] 다음의 실험을 위해 사용한 시약은 실시예 19에 기재한 할로태그-펩타이드 표지 항체였다. 할로태그-SmTrip9 Pep521(서열번호 16)로 표지된 30ng/mℓ 클론 5IL6 항체, 할로태그-SmTrip10 Pep289(서열번호 17)로 표지된 60ng/mℓ 505E A12 A3 항체, 1μM LgTrip 3546(서열번호 12), 및 NANOGLO 생세포 기질(Promega N205) 또는 NANOGLO 기질(Promega N113)을 해당 실험에서 주어진 완충제 중에서 희석한 것을 제외하고 제조업자의 설명서에 따라 사용하였다. 분석을 +/- 50ng/mℓ 재조합 인간 IL-6(R&D Systems)으로 수행하고, 분석 배경 및 Bmax를 분석하였다. 기질 첨가 전 90분 동안 벤치 상에서 인큐베이션을 위해 분석을 허용하였다. 고체, 백색, 비결합 표면(NBS) 플레이트(Costar)에서 분석을 수행하고, 종점 판독을 이용하여 총 발광을 수집하는 GLOMAX Discover 멀티모드 마이크로플레이트 판독기(Promega) 상에서 분석하였다.

[0530] 도 61은 (A) PBS 중 0.01% BSA(pH 7.0) 분석 완충제에서 또는 (B) 일반 혈청 희석제(Immunochemistry Technologies)에서 그리고 NANOGLO 생세포 기질(Promega N205)을 이용하여 분석을 수행하였을 때, 증가된 정상, 풀링 인간 혈청의 존재 하에 용액-기반, 균질 IL-6 NanoTrip(삼중 NanoLuc) 분석 배경을 나타낸다. 일반 혈청 희석제는 비-특이적 IgG 효과를 완화시켰고, 분석 배경을 감소시킴으로써 긍정적인 효과를 가졌다. 도 62는 (A) PBS(pH 7.0) 분석 완충제 중 0.01% BSA 또는 (B) 일반 혈청 희석제에서 그리고 NANOGLO 생세포 기질(Promega N205)을 이용하여 분석을 수행하였을 때 50ng/mℓ rhIL-6 및 증가된 인간 혈청의 존재 하의 생물발광 반응을 나타낸다. 일반 혈청 희석제는 증가된 인간 혈청에 의해 신호 상실이 더 적은 것을 제외하고 전반적으로

약간 낮은 Bmax를 나타내었다. 도 63A 내지 도 63D는 PBS(pH 7.0) 중 0.01% BSA 또는 일반 혈청 희석제에 의해 그리고 NANOGLO 생세포 기질(Promega N205) 또는 NANOGLO 기질(Promega N113) 및 증가된 양의 정상, 풀링 인간 혈청 또는 혈장에서 시험을 이용하여 rhIL-6 선별 분석을 수행하였을 때 결과의 배수 반응을 나타낸다. 전반적으로, NANOGLO 생세포 기질(Promega N205)과 짝지어진 일반 혈청 희석제를 이용하여 이들 복합 샘플 매트릭스에서 최고의 분석 결과를 제공하였다.

[0531] 다음에, 분석 성능에 대한 인간 혈청 샘플에서 내인성 IgG의 효과를 결정하였다. 일반 혈청 희석제에서 용액-기반, 균질 IL-6 NanoTrip 분석 +/- 50ng/㎖ rhIL-6을 이용하여, 정상, 풀링 인간 혈청에서 또는 내인성 IgG가 고갈된 혈청에서 분석을 실행할 때의 생물발광 반응을 분석하였다. 도 64는 본 실험의 배수 반응을 나타내며, 이는 내인성 IgG가 면역분석 성능에 부정적으로 영향을 미치는 성분 중 하나라는 것을 나타낸다.

[0532] 다음에, 다음을 함유하는 VeriChem reference plus chemistry 키트를 이용하여 용액-기반, 균질 IL-6 삼중 면역분석에 대한 혈액 생화학의 효과를 연구하였다:

분석물	단위	수준 A	수준 B	수준 C	수준 D	수준 E
글루코스	mg/dL	5	40	75	110	145
요소 질소	mg/dL	1.0	7.5	14.0	20.5	27.0
크레아티닌	mg/dL	0.04	1.24	2.44	3.64	4.84
칼슘	mg/dL	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
인	mg/dL	0.2	0.7	1.2	1.7	2.2
마그네슘	mg/dL	0.16	0.46	0.76	1.06	1.36
마그네슘	mEq/L	0.132	0.38	0.63	0.87	1.12
트라이글리세라이드	mg/dL	2	49	240	143	190

[0533]

[0534] 분석 성능에 대해 이들 혈액 화학 성분을 증가시킨 것의 효과를 결정하기 위해 일반 혈청 희석제에서 희석시킨 수준 A 내지 E의 존재 하에 그리고 NANOGLO 생세포 기질(Promega N205)을 이용하여 IL-6 NanoTrip 분석을 실행하였다. 도 65A는 미가공 RLU에서의 분석 배경을 나타내며, 도 65B는 50ng/㎖의 rhIL-6의 존재 하에 있을 때 Bmax 신호를 나타내고, 도 65C는 배경 결과에 대한 신호를 나타낸다. 결과는 이들 화학 성분의 증가가 증가된 분석 배경뿐만 아니라 분석 성능의 배경에 대한 전반적 신호에 영향을 미치는 Bmax의 감소에 효과를 가진다는 것을 나타낸다.

[0535] 용액-기반, 균질 IL-6 NanoTrip 면역분석 성능에 대한 소변의 효과를 결정하기 위해, 일반 혈청 희석제 및 NANOGLO 기질(Promega N113) 또는 NANOGLO 생세포 기질(Promega N205)에서 희석시킨 증가된 정상, 풀링 인간

소변의 존재 하의 IL-6 선별 분석을 수행하였다. 도 66A는 미가공 RLU에서의 분석 배경을 나타내며, 도 66B는 50ng/㎖의 rhIL-6의 존재 하에 있을 때 Bmax 신호를 나타내고, 도 66C는 배경 결과에 대한 신호를 나타낸다. 결과는 IL-6 NanoTrip 면역분석이 NANOGLO 생세포 기질(Promega N205)과 짝지어진 일반 혈청 희석제를 이용할 때 인간 소변과 양립 가능하다는 것을 나타낸다.

[0536] **실시예 25**

[0537] **단일 바이알에서 안정한, 동결건조 기질 및 LgTrip 케이크 시약의 생성**

[0538] 푸리마진의 보존을 위한 동결건조의 잠재적 적용을 평가하기 위해, LgTrip 및 푸리마진을 삼중 적용을 위한 일반적 검출 시약으로서 사용한 LgTrip 3546과 짝짓고, 단일 바이알에 공급하였다. 푸리마진, LgTrip 3546(서열번호 12), 및 LgTrip 3546함께 푸리마진을 함유하는 제형을 제조하였다. 20× 저장액 제형은 다음과 같다:

[0539] 푸리마진 단독 제형: 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.75% 풀루란 w/v, 에탄올 중 200μM 푸리마진, 및 ddH20 millipore

[0540] LgTrip 3546 단독 제형: 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.75% 풀루란 w/v, 20μM LgTrip 3546(서열번호 12) 및 ddH_2O(Millipore)

[0541] LgTrip 3546이 있는 푸리마진 제형: 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.75% 풀루란 w/v, 에탄올 중 200μM 푸리마진, 20μM LgTrip 3546(서열번호 12) 및 ddH_2O(Millipore).

[0542] 20× 저장 용액의 1㎖의 분취액을 10㎖의 호박색 유리 바이알에 제공하고, 러너 마개를 바이알에 부분적으로 삽입하였다. 바이알을 동결건조기(Virtis Genesis 12EL 동결건조기)에 장입하고, 선반을 4.7℃까지 사전에 냉각시켰다. 이어서, 생성물은 응축기 단계가 시작된 후 2시간 동안 -50℃의 보관 온도로 냉동 단계를 받았다. 실행 동안, 응축기 온도를 -5℃ 내지 -87℃에서 실행하였다. 다음에 진공 풀다운을 75 및 200mTorr의 압력 설정점에서 실행하였다. 승화를 대략 7.5시간 동안 지속하였고, 흡착을 대략 16.1시간 동안 지속하였다. 동결건조 과정의 종료 시, 바이알을 다시 질소로 채우고, 대략 600Torr의 압력에서 완전히 삽입된 마개로 밀봉하였다.

[0543] 바이알을 25℃ 또는 60℃에서 보관하고, 동결건조 후 다양한 시점에 시험하였다. 활성-기반 분석을 위해, 동결건조 케이크를 0.01% BSA를 함유하는 10㎖의 PBS로 재구성하였다. 바이알을 수동으로 진탕시키고, 실온에서 5분 동안 평형상태로 만들었다. 50㎕의 재구성 기질을 50㎕의 정제된 NANOLUC 효소(Promega) 또는 동일한 BSA 완충제 중에서 재구성한 다이펩타이드(서열번호 14)에 첨가하였다. LgTrip 3546 단독 제형은 NANOGLO 생세포 기질(Promega N205)을 사용한 푸리마진의 첨가가 필요하였다. 고체, 백색, 비결합 표면(NBS) 플레이트(Costar)에서 분석을 수행하고, 종점 판독을 이용하여 총 발광을 수집하는 GLOMAX Discover 멀티모드 마이크로플레이트 판독기(Promega) 상에서 분석하였다. 도 67은 (A) NanoLuc의 존재 하에 푸리마진 단독 제형, (B) 다이펩타이드의 존재 하에 LgTrip 3546 단독 제형, 및 (C) 다이펩타이드의 존재 하에 LgTrip 3546이 있는 푸리마진 제형에 대해 생성된 Bmax 신호를 나타낸다. 모든 제형은 유기 용매에 사전 용해시킨 N205 기질과 대조적으로 저장 조건의 100일 지속기간 동안 시험한 모든 온도에서 열적 안정성을 나타내었다.

[0544] **실시예 26**

[0545] **표적 분석물 항-TNFα 생물학에 대해 바이알에서의 용액-기반 및 동결건조, 단일-시약 삼중 면역분석의 생성**

[0546] 균질한 항-TNFα 생물학적 NanoTrip(삼중 NanoLuc) 면역분석의 기본 원칙을 도 68에 도시한다. 이 모델에서, 단백질 G-SmTrip9(또는 이의 변이체) 융합 단백질 및 TNFα-HiBiT(또는 이의 변이체) 융합 단백질을 사용하였다. 단백질 G는 항-TNFα 생물학적 항체 분석물의 Fc 영역에 결합할 것이고, 분석물 그 자체는 TNFα에 결합하여, 이에 의해 상보성 서브유닛을 근위로 가져와서, LgTrip 3546 단백질 및 푸리마진 기질의 존재 하에 밝은 루시퍼라제를 재구성할 것이다. 이 분석은 표준 플레이트-판독 루미노미터에 의해 생성된 발광의 양이 존재하는 표적 분석물의 양에 직접 비례하기 때문에 정량적이다.

[0547] ***6xHis-TNFa-15GS-HiBiT(ATG-3998).*** pF4Ag CMV Flexi 벡터(Promega)를 이용하여 TNFα의 카복실-말단에 대한 15GS 링커(SSSGGGGSGGGSSGG)에 의해 분리된 SmTrip10(서열번호 15)을 함유하는 유전자 융합을 달성하였다. TNFα-가닥 10 융합의 정제된 플라스미드 DNA를 Shuffle T7 이콜라이 K12(New England Biolabs)로 형질전환하고, 100㎍/㎖ 암피실린을 함유하는 LB 플레이트 상에서 1:100 희석으로 플레이팅하고, 밤새 37℃에서 인큐베이션시켰다. 100㎍/㎖ 암피실린을 함유하는 LB 배지에서 37℃에서 밤새 성장시킨 50㎖ 종균 배양물을 접종하기 위해 이 플레이트로부터의 콜로니를 사용하였다. 종균 배양물을 100㎍/㎖ 암피실린을 함유하는 500㎖의 신선한 LB 배

지에 1:100으로 희석시키고, 1mM IPTG의 최종 농도를 샘플에 첨가하는 때인 0.6의 OD에 도달될 때까지 37℃에서 인큐베이션시켰다. IPTG 접종 후에, 배양물을 25℃에서 밤새 성장시켰다. 세포를 4℃에서 30분 동안 원심분리(10,000rpm)에 의해 펠릿화하고, 50㎖ TBS에서 재현탁하고 나서, 1㎖ 프로테아제 저해제 칵테일(Promega), 0.5㎖ RQ1 DNase(Promega) 및 1㎖의 10mg/㎖ 라이소자임(Sigma) 및 세포 현탁액을 1시간 동안 약하게 교반시키면서 얼음 상에서 인큐베이션시켰다. 세포를 -80℃ 냉동기에서 37℃ 수욕까지 3회의 냉동-해동에 의해 용해시키고, 후속적으로 10,000rpm에서 30분 동안 4℃에서 원심분리시켰다. 상청액을 수집하고, 제조업자의 권장 프로토콜에 따라 Ni Sepharose 6 Fast Flow 수지(GE)를 이용하여 단백질을 정제하였다. 100mM 이미다졸에서 시작하여 최대 500 mM의 이미다졸에 도달되는 단계적 이미다졸 용리를 이용하여 단백질을 용리시키고, TBS 중에서 투석하고, SDS-PAGE 겔을 이용하여 특성규명하고, 95% 초과의 순도였다. 단백질을 -20℃에서 50% 글리세롤 중에 저장하였다.

[0548] ***SmTrip9(521)-15GS-PtnG-6xHis (ATG4002).*** pF1A T7 Flexi 벡터(Promega)를 이용하여 단백질 G의 아미노 말단에 대한 링커(GSSGGGGSGGGGSSG)에 의해 분리된 SmTrip9(서열번호 13)를 함유하는 유전자 융합을 달성하였다. 100㎍/㎖ 암피실린을 함유하는 LB 배지에서 37℃에서 밤새 성장시킨 50㎖ 종균 배양물을 접종하기 위해 SmTrip9(521)-PtnG 융합 단백질을 발현시키는 이콜라이의 글리세롤 저장액을 사용하였다. 종균 배양물을 100㎍/㎖ 암피실린, 0.15% 글루코스 및 0.1% 람노스를 함유하는 500㎖의 신선한 LB 배지에 1:100으로 희석시켰다. 배양물을 25℃에서 16 내지 24시간 동안 성장시켰다. 세포를 30분 동안 4℃에서 원심분리(10,000rpm)에 의해 펠릿화하고, 50㎖ TBS에서 재현탁시켰다. 1㎖ 프로테아제 저해제 칵테일(Promega), 0.5㎖ RQ1 DNase(Promega) 및 1㎖의 10mg/㎖ 라이소자임(Sigma)을 첨가하고, 세포 현탁액을 1시간 동안 약하게 교반시키면서 얼음 상에서 인큐베이션시켰다. 세포를 -80℃ 냉동기에서 37℃ 수욕까지 3회의 냉동-해동에 의해 용해시키고, 후속적으로 10,000rpm에서 30분 동안 4℃에서 원심분리시켰다. 상청액을 수집하고, 제조업자의 권장 프로토콜에 따라 HisTag 칼럼(GE)을 이용하여 단백질을 정제하였다. 500mM 이미다졸 최종 농도로 구배 용리를 이용하여 단백질을 용리시키고, TBS 중에서 투석하고, SDS-PAGE 겔을 이용하여 특성규명하고, 95% 초과의 순도였다. 단백질을 -20℃에서 50% 글리세롤 중에 저장하였다.

[0549] 도 69는 PBS 중 0.01% BSA, pH 7.0으로 이루어진 표준 분석 완충제에서 수행한 용액-기반 균질 항-TNFα 생물학적 면역분석 면역분석에 대한 용량 반응 곡선을 나타낸다. 이들 실험을 위해, 10nM의 단백질 G-15gly/ser-SmTrip9 Pep521(서열번호 16), 10nM TNFα-15 gly/ser-SmTrip10 Pep289(서열번호 17) 및 1μM LgTrip 3546(서열번호 12) 단백질을 90분 동안 (A) Remicade, (B) Humira, 및 (C) Enbrel의 존재 하에 인큐베이션시켰다. 푸리마진(NANOGLO 생세포 기질; Promega N205)을 첨가하고, GLOMAX Discover를 이용하여 총 발광 신호를 분석하였다.

[0550] 전체 항-TNFαTNFα 생물제제의 보존을 위한 동결건조의 잠재적 적용을 평가하기 위해, 펩타이드-표지된 융합 단백질 및 LgTrip 3546(서열번호 12; NanoTrip 분석에 대해) 및 푸리마진을 함유하는 단일 바이알 제형에서 NanoTrip 및 NanoBiT 면역분석을 제조하였다. 20× 저장액 제형은 다음과 같다:

[0551] NanoTrip 항-TNFα 생물제제 면역분석: 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.75% w/v 풀루란, ddH20(Millipore), 에탄올 중 200μM 푸리마진, 20μM LgTrip 3546 단백질(서열번호 12), 200nM 단백질 G-SmTrip9 Pep521(서열번호 16) 융합 단백질 및 200nM TNFα-SmTrip10 Pep289(서열번호 17) 융합 단백질.

[0552] NanoBiT 항-TNFα 생물제제 면역분석: 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.75% w/v 풀루란, ddH20(Millipore), 에탄올 중 200μM 푸리마진, 200nM 단백질 G-SmBiT(서열번호 10) 융합 단백질, 및 200nM TNFα-LgBiT(서열번호 12) 융합 단백질.

[0553] 20× 저장 용액의 1㎖의 분취액을 10㎖의 호박색 유리 바이알에 제공하고, 러너 마개를 바이알에 부분적으로 삽입하였다. 바이알을 동결건조기(Virtis Genesis 12EL 동결건조기)에 장입하고, 선반을 4.7℃까지 사전에 냉각시켰다. 이어서, 생성물은 응축기 단계가 시작된 후 2시간 동안 -50℃의 보관 온도로 냉동 단계를 받았다. 실행 동안, 응축기 온도를 -5℃ 내지 -87℃에서 실행하였다. 다음에 진공 풀다운을 75 및 200mTorr의 압력 설정점에서 실행하였다. 승화를 대략 7.5시간 동안 지속하였고, 흡착을 대략 16.1시간 동안 지속하였다. 동결건조 과정의 종료 시, 바이알을 다시 질소로 채우고, 대략 600Torr의 압력에서 완전히 삽입된 마개로 밀봉하였다.

[0554] 활성-기반 분석을 위해, 단일-시약 케이크를 0.01% BSA를 함유하는 10㎖의 PBS로 재구성하였다. 바이알을 수동으로 진탕시키고, 실온에서 5분 동안 평형상태로 만들었다. 동일한 BSA 완충제에서 재구성한 적정에서 50㎕의 Remicade에 50㎕의 재구성된 단일-시약 항-TNFα 생물제제 NanoTrip 및 NanoBiT 면역분석을 첨가하였다. 고체, 백색, 비결합 표면(NBS) 플레이트(Costar)에서 분석을 수행하고, 동력학 판독을 이용하여 총 발광을 수집하는

GLOMAX Discover 멀티모드 마이크로플레이트 판독기(Promega) 상에서 분석하였다. 도 70은 단일-시약 Remicade (A) NanoTrip 면역분석 또는 (B) NanoBiT 면역분석의 재구성 시 얻어진 생물발광의 Remicade 용량 반응 곡선을 나타낸다.

[0555] 주위 온도에서 저장하였을 때 이들 동결건조된, 단일-시약 항-TNFα 생물제제 NanoTrip 및 NanoBiT 면역분석의 열적 안정성을 시험하는 것은 분석 둘 다, 100nM Remicade의 존재 또는 부재 하에 PBS(pH 7.0) 중 0.01% BSA에서 재구성하였을 때, 분석물 Remicade가 존재할 때 신호에서 보관 안정성 및 유의미한 증가를 보였다는 것을 나타내었다. 결과를 도 71에 나타낸다.

[0556] **실시예 27**

[0557] **분할-시약 접근을 이용하는 안정한, 동결건조 삼중 및 NanoBiT 면역분석의 개발**

[0558] 항-TNFα 생물제제의 별개 성분의 보존을 위한 동결건조의 잠재적 적용을 평가하기 위해, 이어서, 펩타이드 표지된 융합 단백질 및 LgTrip 3546(서열번호 12; NanoTrip 분석에 대해) 및 푸리마진을 함유하는 단일 바이알 제형에서 조합한 NanoTrip 및 NanoBiT 면역분석을 제조하였다. 20× 저장액 제형은 다음과 같다:

[0559] NanoBiT 항-TNFα 생물제제 면역분석:

[0560] LgBiT-TNFα와 함께 푸리마진: 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.75% w/v 풀루란, ddH20(Millipore), 에탄올 중 200μM 푸리마진, 및 200nM TNFα-LgBiT(서열번호 12) 융합 단백질.

[0561] NanoBiT 단백질 G: 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.75% w/v 풀루란, ddH20 millipore, 200nM 단백질 G-SmBiT(서열번호 10) 융합 단백질

[0562] NanoTrip 항-TNFα 생물제제 면역분석:

[0563] LgTrip 3546과 함께 푸리마진: 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.75% w/v 풀루란, ddH_2O(Millipore), 에탄올 중 200μM 푸리마진, 20μM LgTrip 3546 단백질(서열번호 12),

[0564] TNFα와 함께 단백질 G: 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.75% w/v 풀루란, ddH20(Millipore), 200nM 단백질 G-SmTrip9 Pep521(서열번호 16) 융합 단백질, 및 200nM TNFα-SmTrip10 Pep289(서열번호 17) 융합 단백질.

[0565] 제형을 별개의 성분으로서 동결건조시키고, 이어서, 수동으로 합하여 완전한 면역분석을 생성하였다. 케이크를 Opti-MEM(Gibco)로 재구성하고, 용량 적정에서 50㎕를 50㎕의 Remicade에 첨가하였다. 고체, 백색, 비결합 표면(NBS) 플레이트(Costar)에서 분석을 수행하고, 동력학 판독을 이용하여 총 발광을 수집하는 GLOMAX Discover 멀티모드 마이크로플레이트 판독기(Promega) 상에서 분석하였다. 도 72는 NanoBiT 항-TNFα 생물제제 "분할-케이크" 동결건조 면역분석에 대한 과정 및 분석 결과를 나타낸다. 도 72A는 독립적 동결건조 생성물을 도시한다. 도 72B는 하나의 마이크로원심분리관에 2종의 별개의 케이크를 수동으로 합한 후의 결과를 도시한다. 도 72C는 Opti-MEM 완충제에 의한 재구성 후 동결건조 생성물을 도시한다. 도 72D는 증가된 양의 Remicade의 존재 하에서 동력학 생물발광 결과를 나타낸다. 도 73은 도 72에 펼쳐진 동일한 과정 후에 Remicade의 존재 하에 생물발광에 대한 동력학 판독을 이용하는 항-TNFα biologics NanoTrip 분석에 대한 동력학 생물발광 결과를 나타낸다. 이 중 케이크 형식은 또한 Remicade에 대한 성공적인 면역분석을 생성하였다.

[0566] **실시예 28**

[0567] **항-EGFR 생물제제의 정량화를 위한 세포-기반, 균질 삼중 분석의 개발**

[0568] IL6-VSHiBiT-15GS-EGFR(GSSGGGGSGGGGSS)(ATG-4288) 및 pGEM3Z 운반체 DNA(Promega)의 1:10 희석으로 10㎍/㎖의 DNA 용액을 제조함으로써 HEK293 세포 상에서 대량 형질감염을 수행하였다. FuGENE HD를 DNA 혼합물에 첨가하여 지질:DNA 복합체를 형성하였다. 이 복합체를 2×10^5개의 세포/㎖의 조절된 세포 밀도를 갖는 HEK293 세포에 첨가하고, 37℃ 및 5% CO_2에서 밤새 인큐베이션시켰다.

[0569] 형질감염된 HEK293 세포를 96-웰 NBS 플레이트(시험 중인 각 SmTrip-15GS-G에 대해 별개의 플레이트)에 2×10^5개의 세포/웰의 최종 농도로 첨가하였다. LgTrip 3546 및 SmTrip9-G의 시약 혼합물을 1μM LgTrip 3546 및 10nM SmTrip9-15GS-G의 최종 농도로 세포에 첨가하였다. 24-점 파니투무맙 적정을 100nM의 최종 시작 농도로 각 웰에 첨가하고, 0nM의 최종 종결 농도로 1:2로 희석하였다. 모든 플레이트를 덮고, 37℃ 및 5% CO_2에서 1시간

동안 인큐베이션시켰다. NANOLUC 생세포 기질을 10μM의 최종 농도로 모든 웰에 첨가하고, 후속적으로 각 플레이트의 발광을 루미노미터 상에서 판독하였다. 다음의 SmTrip9-G 작제물을 시험하였다: ATG4002 SmTrip9(521)-15GS-G(서열번호 724); ATG4496 SmTrip9(743)-15GS-G(서열번호(726); ATG4558 SmTrip9(759)-15GS-G(서열번호 728); 및 ATG4551 SmTrip9(760)-15GS-G(서열번호 730). 각 입체배치는 파니투무맙을 정량적으로 검출함에 있어서 성공적이었다.

[0570] **실시예 29**

[0571] **용액-기반, 균질 항-TNFα 생물제제 삼중 면역분석에서 다양한 SmTrip9-단백질 G 융합 단백질의 시험**

[0572] 도 77은 PBS 중 0.01% BSA, pH 7.0으로 이루어진 표준 분석 완충제 중 SmTrip9 변이체 SmTrip9 pep521(서열번호 16), SmTrip9 pep743(서열번호 21), SmTrip9 pep759(서열번호 22), 또는 SmTrip 9 pep760(서열번호 23)을 이용하는 용액-기반 균질 항-TNFα 생물제제 면역분석에 대한 용량 반응 곡선을 나타낸다. 이들 실험을 위해, 10nM의 단백질 G-15gly/ser-SmTrip9 변이체, 10nM TNFα-15 gly/ser-SmTrip10 Pep289(서열번호 17) 및 1μM LgTrip 3546(서열번호 12) 단백질을 90분 동안 Remicade의 존재 하에 인큐베이션시켰다. 푸리마진(NANOGLO 생세포 기질; Promega N205)을 첨가하고, GLOMAX Discover를 이용하여 총 발광 신호를 분석하였다. SmTrip9 변이체 모두 상이한 수준의 배경 및 Bmax에도 불구하고 Remicade를 검출하는 분석에서 성공적이었다.

[0573] 전체 항-TNFα 생물제제의 보존을 위한 동결건조의 잠재적 적용을 평가하기 위해, 펩타이드-표지된 융합 단백질 및 LgTrip 3546(서열번호 12) 및 푸리마진을 함유하는 단일 바이알 제형에서 NanoTrip 면역분석을 제조하였다. 20× 저장액 제형은 다음과 같다:

[0574] NanoTrip 항-TNFα 생물제제 면역분석: 5mM 아조티오티민, 5mM 아스코르브산, 2.75% w/v 풀루란, ddH20(Millipore), 에탄올 중 200μM 푸리마진, 20μM LgTrip 3546 단백질(서열번호 12), 200nM 단백질 G-SmTrip9 변이체 융합 단백질 및 200nM TNFα-SmTrip10 Pep289(서열번호 17) 융합 단백질.

[0575] 20× 저장 용액의 1mℓ의 분취액을 10mℓ의 호박색 유리 바이알에 제공하고, 러너 마개를 바이알에 부분적으로 삽입하였다. 바이알을 동결건조기(Virtis Genesis 12EL 동결건조기)에 장입하고, 선반을 4.7℃까지 사전에 냉각시켰다. 이어서, 생성물은 응축기 단계가 시작된 후 2시간 동안 -50℃의 보관 온도로 냉동 단계를 받았다. 실행 동안, 응축기 온도를 -5℃ 내지 -87℃에서 실행하였다. 다음에 진공 풀다운을 75 및 200mTorr의 압력 설정점에서 실행하였다. 승화를 대략 7.5시간 동안 지속하였고, 흡착을 대략 16.1시간 동안 지속하였다. 동결건조 과정의 종료 시, 바이알을 다시 질소로 채우고, 대략 600Torr의 압력에서 완전히 삽입된 마개로 밀봉하였다. 도 77B는 동결건조된 항-TNFα 생물제제 면역분석을 이용하는 Remicade에 대한 용량 반응 곡선을 제공한다.

[0576] **실시예 30**

[0577] **용액-기반, 균질 IL-6 면역분석의 개발을 위해 반응성 펩타이드를 통한 항체의 직접 표지**

[0578] 직접 표지된 항체를 이용하는 균질한 NanoLuc 삼중 면역분석의 기본 원칙을 도 78에 도시한다. 우선, IL-6 상의 비-중복 에피토프를 표적화하는 항체 쌍을 SmTrip9 또는 SmTrip10-기반 반응성 펩타이드에 화학적으로 접합시킨다. 표지된 항체를 IL-6 분석물에 결합시킬 때, 상보성 서브유닛은 근위로 오게 되고, 이에 의해 LgTrip 단백질 및 푸리마진 기질의 존재 하에 생물발광 신호를 생성하는 밝은 루시퍼라제를 재구성한다. 이 분석 입체배치에 의해 생성된 발광의 양은 표적 분석물의 양에 직접 비례한다.

[0579] SmTrip9 변이체, 예컨대, Pep693(서열번호 20), Pep895(서열번호 24) 및 Pep929(서열번호 25) 또는 SmTrip10 변이체, 예컨대, Pep691(서열번호 18) 및 Pep692(서열번호 19)를 5mM까지 DMF 중에 개개로 용해시켰다. 항체를 Zeba 스핀 탈염 칼럼(ThermoFisher)을 이용하여 10mM 중탄산나트륨 완충제(pH 8.5)에 2× 완충제 교환하였다. 후속적으로, 이들 항체를 1시간 동안 4℃에서 20x 몰 과량의 반응성 펩타이드와 합하는 한편, 단백질을 공유적으로 표지하기 위해 진탕시켰다. PBS 완충제 중 Zeba 스핀 칼럼을 2회 통과시켜 비반응 표지를 제거하였다. 예시적인 인간 IL-6 면역분석을 위한 시약을 생성하기 위해, 마우스 항-인간 IL-6 단클론성 항체 클론 5IL6(Thermo 카탈로그 번호 M620) 및 클론 505E 9A12 A3 (Thermo 카탈로그 번호 AHC0662)을 사용하였다. SmTrip9 반응성 펩타이드를 사용하여 항체 5IL6을 표지하는 한편, SmTrip10 반응성 펩타이드를 사용하여 항체 505E를 표지하였다. 도 79에 나타낸 변성 SDS-PAGE 겔을 사용하여 접합 항체를 특성규명하였다. 겔은 항체 표지 정도는 표지의 펩타이드 서열 및 화학적 구조에 따른다는 것을 나타내었다.

[0580] 도 80 내지 도 82는 rhIL-6 적정 시리즈의 존재 하에 항체 접합체에 대한 미가공 RLU 용량 반응 곡선을 나타낸다. 이들 실험을 위해, rhIL-6 및 항체 접합체를 0.01% BSA와 함께 PBS(pH 7.0) 중에서 90분 동안 1μM LgTrip

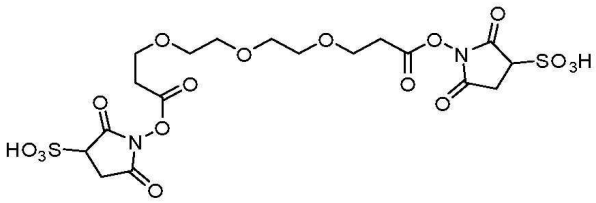
3546(서열번호 12)와 함께 인큐베이션시켰다. N205의 첨가 후에, 발광 신호를 측정하였다. 15ng/㎖의 SmTrip9-표지 변이체(HW-0984 또는 HW-1010) 5IL6 항체 및 60ng/㎖의 SmTrip10-표지 변이체(HW-0977) 505E 항체를 이용하여 도 80의 데이터를 생성하였다. 62.5ng/㎖의 SmTrip9-표지(HW-0984) 5IL6 항체 및 60ng/㎖의 SmTrip10-표지(HW-1053) 505E 항체를 이용하여 도 81의 데이터를 생성하였다. 다음 농도의 항체 접합체를 이용하여 도 82의 데이터를 생성하였다: 15ng/㎖ HW-1043(서열번호 24) + 30ng/㎖ HW-1053(서열번호 18), 15ng/㎖ HW-1052(서열번호 25) + 15ng/㎖ HW-1053(서열번호 18), 15ng/㎖ HW-1055(서열번호 25) + 15ng/㎖ HW-1053(서열번호 18), 60ng/㎖ HW-1042(서열번호 20) + 8ng/㎖ HW-1053(서열번호 18), 및 60ng/㎖ HW-1050(서열번호 27) + 8ng/㎖ HW-1053(서열번호 18). 본 실험에서, SmTrip9 변이체 표지 HW-1050(서열번호 27) 및 HW-1043(서열번호 24)은 높은 rhIL-6 농도의 존재 하에 대략 10^6 RLU 및 분석물의 부재 하에 낮은 광 출력을 나타내는 배경에 대한 최고의 신호를 제공한다. 대조적으로, SmTrip9 변이체 표지 HW-1055(서열번호 25(설포SE-PEG3)) 및 HW-1052(서열번호 25(설포SE-PEG6))는 rhIL-6의 부재 하에서조차 높은 신호를 가지며, 이는 이들 표지가 재구성된 루시퍼라제에 자발적으로 조립한다는 것을 시사한다. 도 83은 0.01% BSA, 1μM LgTrip 3546(서열번호 12) 및 N205와 함께 PBS(pH 7.0) 중 개개 항체 접합체의 역가로부터의 광 출력을 나타낸다. 대부분의 접합체는 푸리마진 배경과 동등한 RLU(대략 100RLU)를 나타내고, 표지 항체의 농도가 증가함에 따른 RLU의 증가는 없었다. 접합체 HW-0984(서열번호 20) 및 HW-1053(서열번호 19)은 예외였고, 농도에 따라 증가된 RLU를 생성하고, 100ng/㎖ 초과의 농도에서 1,000 이상에 도달되었다. 도 84에서, 1μM LgTrip 5146(서열번호 451)을 이용하는 것을 제외하고 높은 S/B(HW-1050(서열번호 27) 및 HW-1043(서열번호 24)으로 표지)를 갖는 두 SmTrip9 접합체를 도 82에 대해 기재한 조건 하에 분석하여, LgTrip 3546(서열번호 12)과 유사한 결과를 생성하고, 이들 분석을 작제하기 위해 상이한 LgTrp 변이체를 이용하는 것의 실현 가능성을 입증하였다.

[0581] 또한 형광단, 예컨대, 테트라메틸로다민(TMR)을 함유하는 SmTrip9 또는 SmTrip10 변이체를 갖는 직접-표지 항체에 의해 균질한 삼중 NanoLuc 면역분석에 대한 성분을 작제할 수 있다. 루시퍼라제로부터 형광단 표지까지 예상된 BRET를 포함하는 도 85에서 이를 개략적으로 도시한다. IL-6 면역분석에서 표지 HW-0987(TMR을 갖는 SmTrip9 변이체) 및 HW-0992(TMR을 갖는 SmTrip10 변이체)를 이용하는 BRET에 대한 동력학 판독을 도 86에 나타낸다. 분석물이 이들 성분을 함께 가져올 때 상보화 및 에너지 전달이 일어나는 것을 보여주는 rhIL-6 분석물의 존재 하에서만 BRET가 관찰되었다.

[0582] **실시예 31**

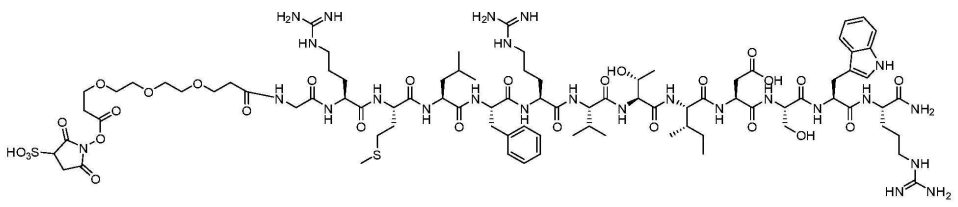
[0583] **설포SE-PEG3-SmTrip9 Pep693(HW-0984)**

[0584] **PEG3 비스 설포-SE**

[0585] 

[0586] 3,3'-((옥시비스(에탄-2,1-다이일))비스(옥시))다이프로피온산(55mg, 0.22mmol)을 무수 DMF 중에 용해시키고, 이어서, 다이아이소프로필에틸아민(120mg, 0.88mmol) 및 HATU(176mg, 0.45mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 한편, N-하이드록시-2,5-다이옥소피롤리딘-3-설폰산(90mg, 0.46mmol)을 5㎖ DMSO 중에 용해시키고, 이어서, 앞의 용액에 적가하였다. LC-MS가 산이 사라졌음을 나타낼 때까지 혼합물을 다시 1시간 동안 교반하였다. 용액을 다음 단계에서 직접 사용하였다. 계산치: m/z = 603.05 [M^-]; 측정치 (ESI): m/z = 603.04 [M^-].

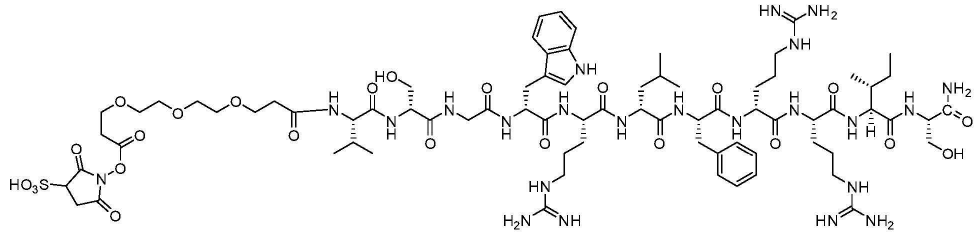
[0587] **설포SE-PEG3-SmTrip9 Pep693(HW-0984)**

[0588] 

[0589] SmTrip9 Pep693(GRMLFRVTINSWR, 27mg, 0.045mmol)을 DMF 중에 용해시켰다. 이어서, 용액을 앞의 PEG3 비스 설포-SE 용액에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 다시 1시간 동안 교반하고, 분취 HPLC에 의해 직접 정제하였다. 계산치: m/z = 1022.98 $[M+2H]^{2+}$; 측정치 (ESI): m/z = 1023.09 $[M+2H]^{2+}$.

[0590] **실시예 32**

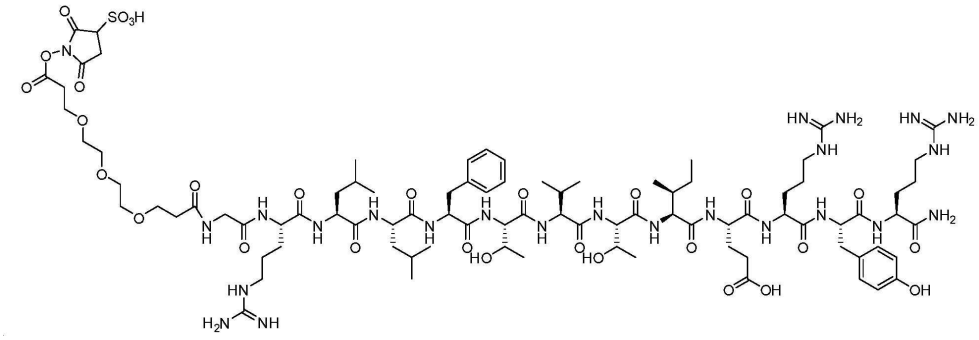
[0591] **설포SE-PEG3-SmTrip10 Pep691(HW-0977)**

[0592] 

[0593] HW-0977을 HW-0984와 동일한 방법으로 합성하였다. 계산치: m/z = 892.93 $[M+2H]^{2+}$; 측정치 (ESI): m/z = 893.61 $[M+2H]^{2+}$.

[0594] **실시예 33**

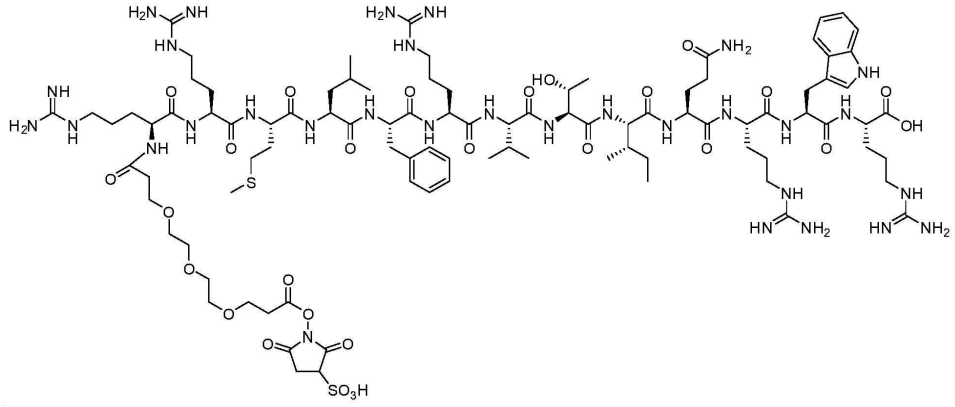
[0595] **설포SE-PEG3-SmTrip9 Pep895(HW-1010)**

[0596] 

[0597] HW-1010을 HW-0984와 동일한 방법으로 합성하였다. 계산치: m/z = 1016.51 $[M+2H]^{2+}$; 측정치 (ESI): m/z = 1016.92 $[M+2H]^{2+}$.

[0598] **실시예 34**

[0599] **설포SE-PEG3-SmTrip9 Pep929(HW-1055)**

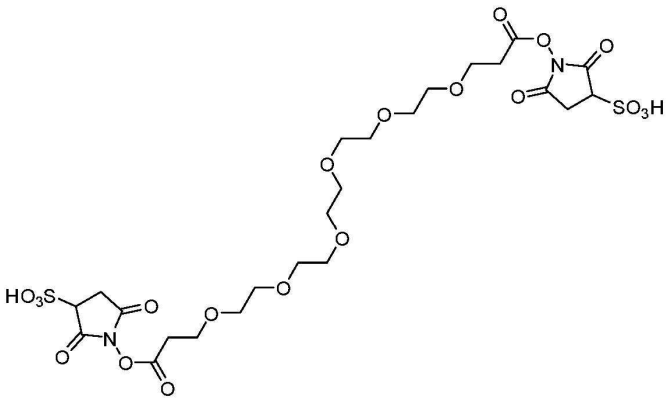
[0600] 

[0601] HW-1055를 HW-0984와 동일한 방법으로 합성하였다. 계산치: m/z = 1114.06 $[M+2H]^{2+}$; 측정치 (ESI): m/z = 1113.95 $[M+2H]^{2+}$.

[0602] **실시예 35**

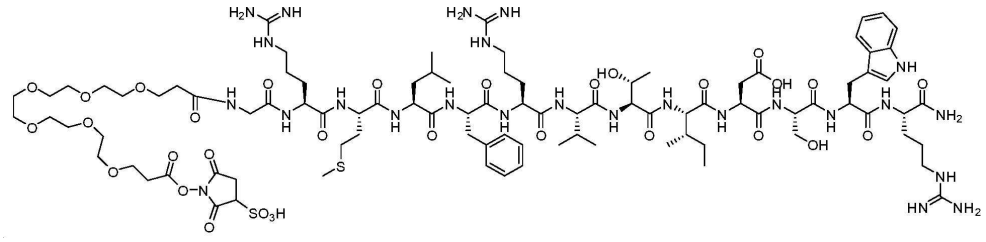
[0603] **설포SE-PEG6-SmTrip9 Pep693(HW-1042)**

[0604] **PEG6 비스 설포-SE**

[0605] 

[0606] 비스 PEG6-산(39mg, 0.10mmol)을 무수 DMF 중에 용해시키고, 이어서, 다이아이소프로필에틸아민(53mg, 0.4mmol) 및 HATU(78mg, 0.20mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 한편, N-하이드록시-2,5-다이옥소피롤리딘-3-설폰산(40mg, 0.20mmol)을 5㎖의 DMSO 중에 용해시키고, 이어서, 앞의 용액에 적가하였다. LC-MS가 산이 사라졌음을 나타낼 때까지 혼합물을 다시 1시간 동안 교반하였다. 용액을 다음 단계에서 직접 사용하였다. 계산치: m/z = 735.13 $[M^-]$; 측정치 (ESI): m/z = 735.04 [M].

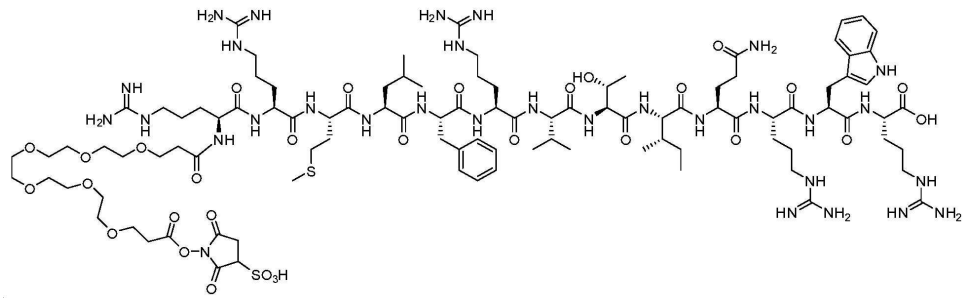
[0607] **설포SE-PEG6-SmTrip9 Pep693(HW-1042)**

[0608] 

[0609] SmTrip9 Pep693(GRMLFRVTINSWR, 20mg, 0.013mmol)을 DMF 중에 용해시켰다. 이어서, 용액을 앞의 PEG6 비스 설포-SE 용액에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 다시 1시간 동안 교반하고, 분취 HPLC에 의해 직접 정제하였다. 계산치: m/z = 1089.02 $[M+2H]^{2+}$; 측정치 (ESI): m/z = 1088.94 $[M+2H]^{2+}$.

[0610] **실시예 36**

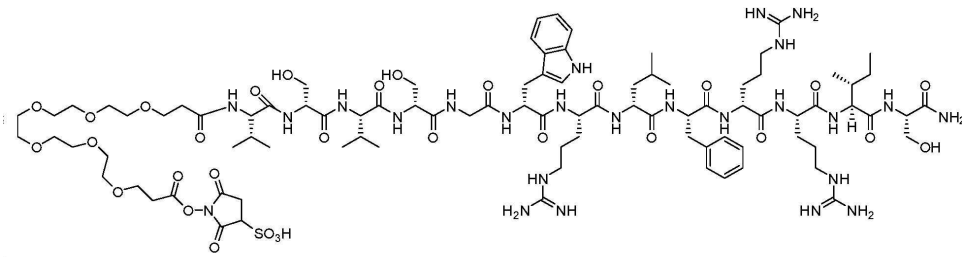
[0611] **설포SE-PEG6-SmTrip9 Pep929(HW-1052)**

[0612] 

[0613] HW-1052를 HW-1042와 동일한 방법으로 합성하였다. 계산치: m/z = 1180.10 $[M+2H]^{2+}$; 측정치 (ESI): m/z = 1179.82 $[M+2H]^{2+}$.

[0614] **실시예 37**

[0615] **설포SE-PEG6-SmTrip10 Pep692(HW-1053)**

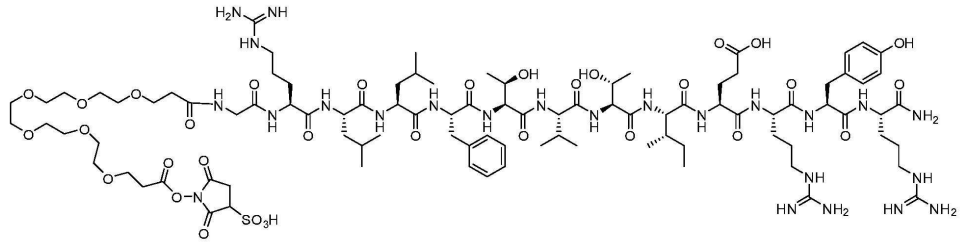


[0616]

[0617] HW-1053을 HW-1042와 동일한 방법으로 합성하였다. 계산치: m/z = 1052.03 $[M+2H]^{2+}$; 측정치 (ESI): m/z = 1051.92 $[M+2H]^{2+}$.

[0618] **실시예 38**

[0619] **설포SE-PEG6-SmTrip9 Pep895(HW-1043)**



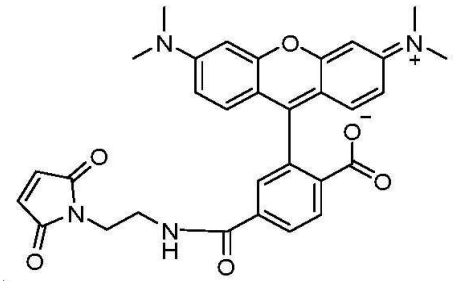
[0620]

[0621] HW-1043을 HW-1042와 동일한 방법으로 합성하였다. 계산치: m/z = 1082.55 $[M+2H]^{2+}$; 측정치 (ESI): m/z = 1082.34 $[M+2H]^{2+}$.

[0622] **실시예 39**

[0623] **설포SE-PEG3-SmTrip9 Pep938-TAMRA(HW-0992)**

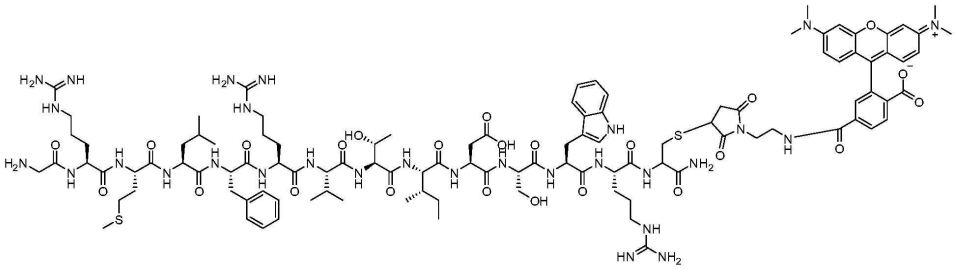
[0624] **TAMRA-말레이미드**



[0625]

[0626] 5-TAMRA(50mg, 0.116mmol)를 DMF 중에 용해시켰다. 다이아이소프로필에틸아민(45mg, 0.128mmol)을 첨가한 후에 TSTU(38mg, 0.128mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하고, 1-(2-아미노에틸)-1H-피롤-2,5-다이온(18mg, 0.128mmol)을 첨가하고, 얻어진 반응 혼합물을 다시 1시간 동안 교반하고, 분취 HPLC에 의해 직접 정제하였다. 계산치: m/z = 553.20 $[M+H]^{+}$; 측정치 (ESI): m/z = 553.40 $[M+H]^{+}$.

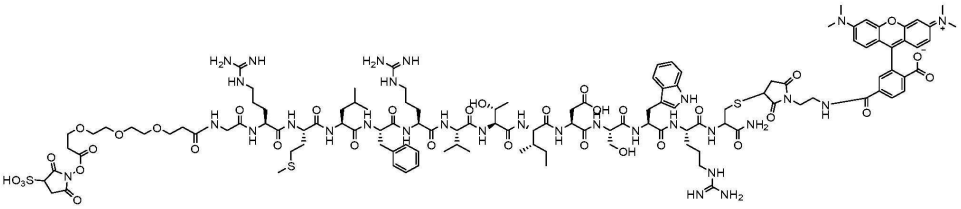
[0627] **SmTrip9 Pep938-TAMRA**



[0628]

[0629] TAMRA-말레이미드(8mg, 0.014mmol)를 DMF 중에 용해시켰다. PBS 완충제(pH 7.4, 200mM) 중 SmTrip9(Pep938)(GRMLFRVTINSWRC, 25mg, 0.014mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 분취 HPLC에 의해 직접 정제하였다. 계산치: m/z = 1146.05 $[M+2H]^{2+}$; 측정치 (ESI): m/z = 1146.33 $[M+2H]^{2+}$.

[0630] **설포SE-PEG3-SmTrip9 Pep938-TAMRA(HW-0992)**

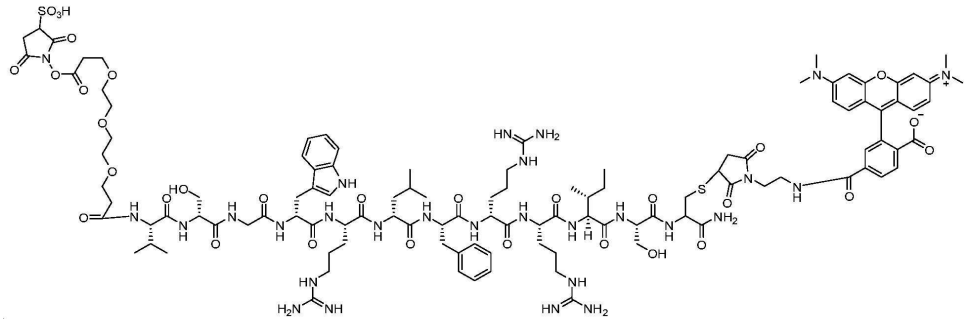


[0631]

[0632] SmTrip9 Pep938-TAMRA(8.5mg, 0.0038mmol)를 DMF 중에 용해시켰다. 이어서, 용액을 HW-0984의 합성에 나타낸 바와 같이 제조한 PEG3 비스 설포-SE에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 분취 HPLC에 의해 직접 정제하였다. 계산치: m/z = 901.05 $[M+3H]^{3+}$; 측정치 (ESI): m/z = 901.20 $[M+3H]^{3+}$.

[0633] **실시예 40**

[0634] **설포SE-PEG3-Strnd 9 (Pep937)-TAMRA(HW-0987)**



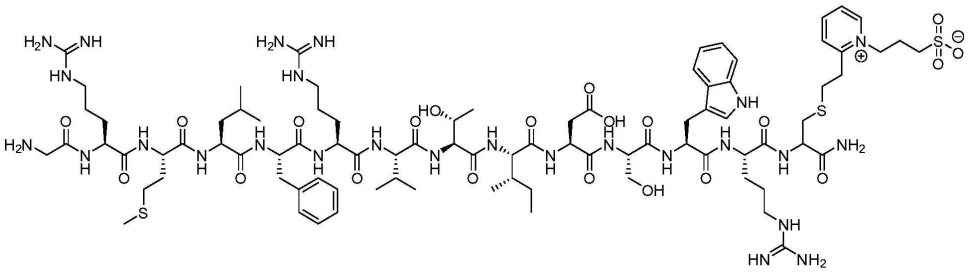
[0635]

[0636] HW-0987을 HW-0992와 동일한 방법으로 합성하였다. 계산치: m/z = 814.03 $[M+3H]^{3+}$; 측정치 (ESI): m/z = 814.40 $[M+3H]^{3+}$.

[0637] **실시예 41**

[0638] **설포SE-PEG3- SmTrip9 Pep938-SA(HW-1050)**

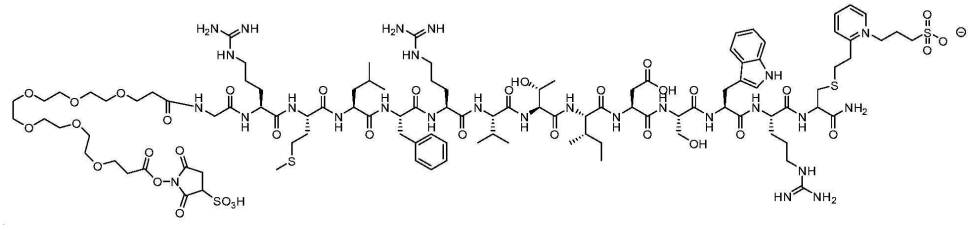
[0639] **SmTrip9 Pep938-SA**



[0640]

[0641] SmTrip9 Pep938(GRMLFRVTINSWR, 26mg, 0.015mmol)을 DMSO 중에 용해시켰다. 1-(3-설포프로필)-2-비닐피리디늄 하이드록사이드 내부 염(3.40mg, 0.015mmol)을 인산염 완충제(pH = 7.4, 100mM) 중에 용해시키고, 펩타이드 용액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 다시 3시간 동안 교반하고, 분취 HPLC에 의해 직접 정제하였다. 계산치: m/z = 983.48 $[M+2H]^{2+}$; 측정치 (ESI): m/z = 983.39 $[M+2H]^{2+}$.

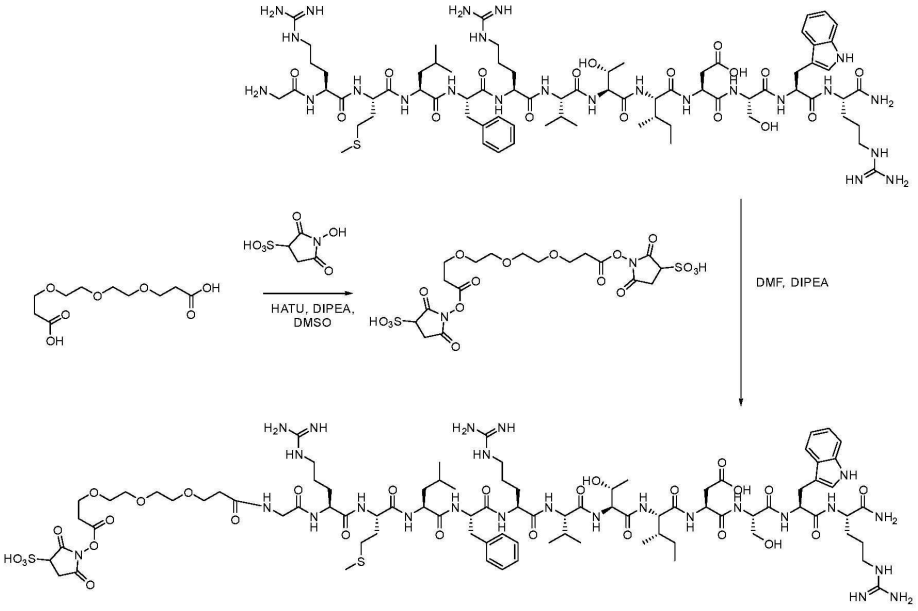
[0642] **설포SE-PEG3- SmTrip9 Pep938-SA(HW-1050)**



[0643]

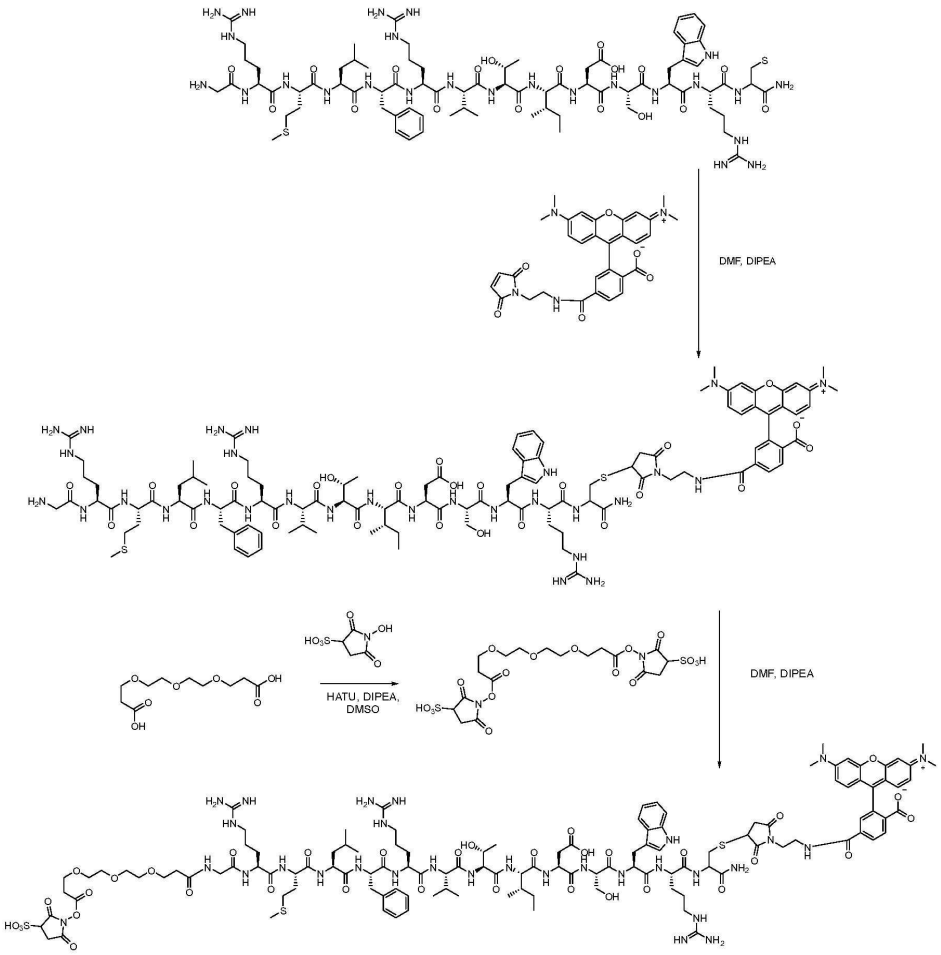
[0644] SmTrip9 Pep938-SA(10mg, 0.005mmol)를 DMF 중에 용해시켰다. 이어서, 용액을 HW-0984에 나타낸 바와 같이 제조한 PEG6 비스 설포-SE에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 분취 HPLC에 의해 직접 정제하였다. 계산치: m/z = 1254.05 $[M+2H]^{2+}$; 측정치 (ESI): m/z = 1253.98 $[M+2H]^{2+}$.

[0645] PEG-연결 펩타이드 설포SE의 합성을 위한 대표적인 반응식을 이하에 나타낸다.



[0646]

[0647] 형광단에 연결된 PEG-연결 펩타이드 설포SE의 합성을 위한 대표적인 반응식을 이하에 나타낸다.



[0648]

[0649] **실시예 42**

[0650] **코엘렌테라진 유도체 JRW-1404 및 JRW-1482의 성능에 대한 복합체 샘플 매트릭스에서의 발광 연구**

[0651] 도 87은 복합체 샘플 매트릭스에서 코엘렌테라진 유도체 기질 JRW-1404 및 JRW-1482로부터 유래된 발광을 나타낸다. 혈장(12/28/18), 소변(Innovative research 2/25/19) 및 인간-혈청(2/11/19)의 100% 샘플을 PBS에서 10%, 20%, 0% 및 80%까지 희석시켰다. "0%"인 샘플은 PBS이다. 2회 중복해서, 50㎕의 각 샘플을 PBS에서 0.4ng/㎖로 희석시킨 50㎕의 NanoLuc와 합하였다. 각 기질을 20μM PBS에 희석시키고, 이어서, 100㎕의 각 희석 기질을 NanoLuc/샘플 혼합물에 첨가하였다. GloMax® Discover 플레이트 루미노미터 상에서 발광을 측정하였다.

[0652] 앞서 언급한 상세한 설명 및 수반하는 실시예는 단지 예시적이며, 첨부하는 청구범위 및 이들의 균등물에 의해서만 정해지는 본 개시내용의 범주에 대한 제한으로서 취해서는 안된다는 것이 이해된다.

[0653] 개시된 실시형태에 대한 다양한 변화 및 변형은 당업자에게 분명할 것이다. 본 개시내용의 화학적 구조, 치환체, 유도체, 중간체, 합성, 조성물, 제형 또는 사용 방법에 관한 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 이러한 변화 및 변형은 이의 사상과 범주로부터 벗어나는 일 없이 이루어질 수 있다.

[0654] **서열**

[0655] 다음의 폴리펩타이드 서열은 각각 N-말단의 메티오닌 잔기 또는 대응하는 ATG 코돈을 포함하며; N-말단의 메티오닌 잔기 또는 대응하는 ATG 코돈을 결여하는 폴리펩타이드 서열은 또한 본 명세서의 범주 이내이며, 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0656] 다음의 펩타이드 서열은 각각 N-말단의 메티오닌 잔기를 결여하고; N-말단의 메티오닌 잔기를 포함하는 펩타이드 서열은 또한 본 명세서의 범주 이내이며, 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

표 2

예시적인 펩타이드, 다이펩타이드 및 폴리펩타이드 서열.

[0657]

서열 번호	명칭	서열
1	WT OgLuc	MFTLADFVGDWQQTAGYNQDQVLEQGGLSSLFQALGVSVTPIQKV VLSGENGLKADIHVIIPYEGLSGFQMGLIEMIFKVVYPVDDHHFKIIL HYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYPGIAVFDGKQITVTGTLWNGNKIYD ERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCENILA
28	WT OgLuc	atggtgtttaccttggcagatttcgttggagactggcaacagacagctggatacaaccaagatcaagtgttaga acaaggaggattgtctagtctgttccaagccctgggagtgtcagtcaccccaatccagaaagttgtgctgtctg gggagaatgggttaaaagctgatattcatgtcatcatcccttacgagggactcagtggttttcaaatgggtctga ttgaaatgatcttcaaagttgtttacccagtggatgatcatcatttcaagattattctccattatggtacactcgttatt gacggtgtgacaccaaacatgattgactactttggacgcccttaccctggaattgctgtgtttgacggcaagca gatcacagttactggaactctgtggaacggcaacaagatctatgatgagcgcctgatcaacccagatggttca ctcctcttccgcgttactatcaatggagtcaccggatggcgcctttgcgagaacattcttgcc

[0658]

5	NanoLuc	MVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRI VLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVIL HYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID ERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILA
29	NanoLuc	atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactggcgac agacagccggctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgtttcagaatctcggggt gtccgtaactccgatccaaaggattgtcctgagcggtgaaaatgggctgaagatcgacatccatgtcatcatc ccgtatgaaggtctgagcggcgaccaaatgggccagatcgaaaaaatttttaaggtggtgtaccctgtggat gatcatcactttaaggtgatcctgcactatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgatcgacta tttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaa cggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcaaccccgacggctccctgctgttccgagtaaccatcaacgg agtgaccggctggcggctgtgcgaacgcattctggcggtt
2	WT OgLuc Lg	MFTLADFVGDWQQTAGYNQDQVLEQGGLSSLFQALGVSVTPIQKV VLSGENGLKADIHVIIPYEGLSGFQMGLIEMIFKVVYPVDDHHFKIIL HYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYPGIAVFDGKQITVTGTLWNGNKIYD ERLINPD
3	WT OgLuc β9	GSLLFRVTIN
4	WT OgLuc β10	GVTGWRLCENILA
6	WT NanoLuc Lg	MVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRI VLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVIL HYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID ERLINPD
7	WT NanoLuc β9	GSLLFRVTINV
8	WT NanoLuc β10	GVTGWRLCERILA
9	LgBit	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID ERLITPDGSMLFRVTIN
30	LgBit	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggag cggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggc ccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggca cactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgtt cgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatca cccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccac
10	SmBit	VTGYRLFEEIL
31	SmBit	gtgaccggctaccggctgttcgaggagattctg
11	HiBit	VSGWRLFKKIS
32	HiBit	gtgagcggctggcggctgttcaagaagattagc
33	LgTrip 2098	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID ERLITPD

34	LgTrip 2098	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggag cggtgaaaatgCcctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggc ccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggca cactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgtt cgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatca ccccccgac
35	LgTrip 3092 His	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGT LWNGNKIIDERLITPD
36	LgTrip 3092 His	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggcc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaa attatcgacgagcgcctgatcacccccgac
37	LgTrip 3092	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID ERLITPD
38	LgTrip 3092	atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggag cggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggc ccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggca cactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatc acccccgac
13	SmTrip9	GSMLFRVTINS
39	SmTrip9	ggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagc
15	SmTrip10	VSGWRLFKKIS
40	SmTrip10	gtgagcggctggcggctgttcaagaagattagc
41	5P-B9	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLFQNLAVSVTPIQRI VLSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEKIFKVVYPVDDHHFKVIL HYGTLVIDGVTPNMINYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID ERLITPD
42	5P-B9	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgtttcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtcctgagc ggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcc cagatcgaaaaaatttttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgcactatggcaca ctggtaatcgacggggttacgccgaacatgatcaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcg acggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacc cccgac
43	5P(147-157)	GSMLFRVTINV
44	5P(147-157)	ggctccatgctgttccgagtaaccatcaac

[0659]

45	LgTrip 2098 His	MKHHHHHHVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVD DHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTL WNGNKIIDERLITPD
46	LgTrip 2098 His	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaa attatcgacgagcgcctgatcacccccgac
14	SmTrip9/10 다이펩타이드 (pep263)	GSMLFRVTINSVSGWRLFKKIS
47	SmTrip9/10 다이펩타이드 (Pep263)	ggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagcgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagc
48	SmTrip9+ (pep286)	SSWKRGSMLFRVTINS
49	SmTrip9+ (pep286)	Agcagctggaagcgcggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagc
50	LgTrip 3440	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGDTPNKLNYFGRPYDGIAVFDGKKITVTGT LWNGNKIIDERLITPD
51	LgTrip 3440	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggatacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgatggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaa attatcgacgagcgcctgatcacccccgac
52	LgTrip 3121	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPSKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTL WNGNKIIDERLITPD
53	LgTrip 3121	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgagcaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaa attatcgacgagcgcctgatcacccccgac
54	LgTrip 3482	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGFAVFDGKKITVTGT LWNGNKIIDERLITPD

[0660]

55	LgTrip 3482	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcttcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaa attatcgacgagcgcctgatcacccccgac
56	LgTrip 3497	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVCDGKKITVTGT LWNGNKIIDERLITPD
57	LgTrip 3497	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgtgcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaa aattatcgacgagcgcctgatcacccccgac
58	LgTrip 3125	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKISVTGT LWNGNKIIDERLITPD
59	LgTrip 3125	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcgggcggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatctctgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaa attatcgacgagcgcctgatcacccccgac
60	LgTrip 3118	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITATGT LWNGNKIIDERLITPD
61	LgTrip 3118	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgcaacagggaccctgtggaacggcaacaa aattatcgacgagcgcctgatcacccccgac
12	LgTrip 3546	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLITPD

[0661]

62	LgTrip 3546	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaa aattatcgacgagcgcctgatcacccccgac
63	LgTrip 3546+G (ATG 3572)	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDE RLITPDG
64	LgTrip 3546+G (ATG 3572)	atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggag cggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggc ccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggca cactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatc acccccgacggc
65	LgTrip 3546-D (ATG 3573)	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDE RLITP
66	LgTrip 3546-D (ATG 3573)	atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggag cggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggc ccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggca cactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatc accccc
67	LgTrip 3546-PD (ATG 3574)	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDE RLIT
68	LgTrip 3546-PD (ATG 3574)	atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggag cggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggc ccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggca cactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatc acc
69	LgTrip 3546+GS (ATG 3575)	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDE RLITPDGS

[0662]

70	LgTrip 3546+GS (ATG 3575)	atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggag cggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggc ccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggca cactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatc acccccgacggcagc
71	-V_LgBiT (ATG3618)	MFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIV RSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILP YGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDE RLITPDGSMLFRVTINSHHHHHH
72	-V_LgBiT (ATG3618)	atgttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaa cagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagc ggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcc cagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcac actggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttc gacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcac ccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
73	-VF_LgBiT (ATG3619)	MTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVR SGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPY GTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDER LITPDGSMLFRVTINSHHHHHH
74	-VF_LgBiT (ATG3619)	atgacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacag ggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtg aaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccaga tcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactg gtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgac ggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccc cgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
75	-VFT_LgBiT (ATG3620)	MLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRS GENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYG TLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLI TPDGSMLFRVTINSHHHHHH
76	-VFT_LgBiT (ATG3620)	atgctcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacaggg aggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaa aatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatc gaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggt aatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacgg caaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcaccccg acggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
77	-VFTL_LgBiT (ATG3621)	MEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSG ENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGT LVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLIT PDGSMLFRVTINSHHHHHH

[0663]

78	-VFTL_LgBiT (ATG3621)	atggaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggagg tgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatg ccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaag aggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaa agatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggc tccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
79	(M)FKKIS-GSSG-LgBiT (ATG3632)	MFKKISGSSGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVD DHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTL WNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSHHHHHH
80	(M)FKKIS-GSSG-LgBiT (ATG3632)	atgttcaagaagattagcggctcgagcggtgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagaca gccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtcc gtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgt atgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatc atcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttc ggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacg gcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagcc atcatcaccatcaccactaa
81	(M)KKIS-GSSG-LgBiT (ATG3633)	MKKISGSSGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAV SVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDD HHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLW NGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSHHHHHH
82	(M)KKIS-GSSG-LgBiT (ATG3633)	atgaagaagattagcggctcgagcggtgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagcc gcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatga aggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatca ctttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggac ggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaa caaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcat caccatcaccactaa
83	(M)KIS-GSSG-LgBiT (ATG3634)	MKISGSSGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVS VTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDD HHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLW NGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSHHHHHH
84	(M)KIS-GSSG-LgBiT (ATG3634)	atgaagattagcggctcgagcggtgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcc tacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactc cgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaag gtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactt taaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacgg ccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaa aattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcac catcaccactaa

[0664]

85	(M)IS-GSSG-LgBiT (ATG3635)	MISGSSGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSV TPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDH HFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWN GNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSHHHHHH
86	(M)IS-GSSG-LgBiT (ATG3635)	atgattagcggctcgagcggtgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctac aacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccga tccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtct gagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgt atgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaatt atcgacgagcgcctgatcaccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccat caccactaa
87	(M)S-GSSG-LgBiT (ATG3636)	MSGSSGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSV TPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDH HFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWN GNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSHHHHHH
88	(M)S-GSSG-LgBiT (ATG3636)	atgagcggctcgagcggtgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaac ctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcc aaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgag cgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtg atcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatg aaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatc gacgagcgcctgatcaccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcac cactaa
89	LgTrip + GSM (ATG3722)	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLITPDGSM
90	LgTrip + GSM (ATG3722)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaa aattatcgacgagcgcctgatcaccccgacggcagcatgtaa
91	LgTrip + GSML (ATG3723)	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLITPDGSML
92	LgTrip + GSML (ATG3723)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaa aattatcgacgagcgcctgatcaccccgacggcagcatgctgtaa
93	LgTrip + GSMLF (ATG3724)	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLITPDGSMLF

[0665]

94	LgTrip + GSMLF (ATG3724)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaa aattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggcagcatgctgttctaa
95	LgTrip – TPD (ATG3725)	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLI
96	LgTrip – TPD (ATG3725)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaa aattatcgacgagcgcctgatctaa
97	LgTrip – ITPD (ATG3726)	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERL
98	LgTrip – ITPD (ATG3726)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaa aattatcgacgagcgcctgtaa
99	LgTrip – LITPD (ATG3727)	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDER
100	LgTrip – LITPD (ATG3727)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaa aattatcgacgagcgctaa
101	FRB-15GS-AI-86 (ATG1634)	MVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERG PQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYY HVFRRISGGSGGGGSGGSSSGGAIVSGWRLFKKIS

[0666]

102	FRB-15GS-AI-86 (ATG1634)	atggtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggcatctcgtttgtactttggggaaa ggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgatggaacggggcccccagactctg aaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatg aaatcagggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatcagtggtg gttcaggtggtggcgggagcggtggctcgagcagcggtggagcgatcgtgagcggctggcggctgttcaa gaagattagctaa
103	FRB-15GS-AI-289 (ATG3586)	MVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERG PQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYY HVFRRISGGSGGGGSGGSSSGGAIVSVSGWRLFKKIS
104	FRB-15GS-AI-289 (ATG3586)	atggtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggcatctcgtttgtactttggggaaa ggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgatggaacggggcccccagactctg aaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatg aaatcagggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatcagtggtg gttcaggtggtggcgggagcggtggctcgagcagcggtggagcgatcgttagcgttagcggctggcgcct gttcaagaagatcagctaa
105	FRB-15GS-AI-86-His6 (ATG3743)	MVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERG PQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYY HVFRRISGGSGGGGSGGSSSGGAIVSGWRLFKKISHHHHHH
106	FRB-15GS-AI-86-His6 (ATG3743)	atggtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggcatctcgtttgtactttggggaaa ggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgatggaacggggcccccagactctg aaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatg aaatcagggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatcagtggtg gttcaggtggtggcgggagcggtggctcgagcagcggtggagcgatcgtgagcggctggcggctgttcaa gaagattagccatcatcaccatcaccactaa
107	FRB-15GS-AI-289-His6 (ATG3744)	MVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERG PQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYY HVFRRISGGSGGGGSGGSSSGGAIVSVSGWRLFKKISHHHHHH
108	FRB-15GS-AI-289-His6 (ATG3744)	atggtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggcatctcgtttgtactttggggaaa ggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgatggaacggggcccccagactctg aaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatg aaatcagggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatcagtggtg gttcaggtggtggcgggagcggtggctcgagcagcggtggagcgatcgttagcgtgagcggctggcggc tgttcaagaagattagccatcatcaccatcaccactaa
109	His6-FRB-5GS-86 (ATG3760)	MKHHHHHHVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPL HAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLT QAWDLYYHVFRRISGGSGGVSGWRLFKKIS
110	His6-FRB-5GS-86 (ATG3760)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggca tctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgatgga acggggcccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaaga gtggtgcaggaagtacatgaaatcagggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtg ttccgacgaatcagtggtggttcaggtggtgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagctaa
111	His6-FRB-10GS-86 (ATG3761)	MKHHHHHHVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPL HAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLT QAWDLYYHVFRRISGGSGGGGSGGVSGWRLFKKIS

[0667]

112	His6-FRB-10GS-86 (ATG3761)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggca tctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgatgga acggggcccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaaga gtggtgcaggaagtacatgaaatcagggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtg ttccgacgaatcagtggtggttcaggtggtggcgggagcggtggcgtgagcggctggcggctgttcaagaa gattagctaa
113	His6-FRB-15GS-86 (ATG3762)	MKHHHHHHVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPL HAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLT QAWDLYYHVFRRISGGSGGGGSGGSSSGGVSGWRLFKKIS
114	His6-FRB-15GS-86 (ATG3762)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggca tctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgatgga acggggcccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaaga gtggtgcaggaagtacatgaaatcagggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtg ttccgacgaatcagtggtggttcaggtggtggcgggagcggtggctcgagcagcggtggagtgagcggct ggcggctgttcaagaagattagctaa
115	His6-FRB-5GS-289 (ATG3763)	MKHHHHHHVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPL HAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLT QAWDLYYHVFRRISGGSGGVSVSGWRLFKKIS
116	His6-FRB-5GS-289 (ATG3763)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggca tctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgatgga acggggcccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaaga gtggtgcaggaagtacatgaaatcagggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtg ttccgacgaatcagtggtggttcaggtggtgttagcgttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagctaa
117	His6-FRB-10GS-289 (ATG3764)	MKHHHHHHVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPL HAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLT QAWDLYYHVFRRISGGSGGGGSGGVSVSGWRLFKKIS
118	His6-FRB-10GS-289 (ATG3764)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggca tctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgatgga acggggcccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaaga gtggtgcaggaagtacatgaaatcagggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtg ttccgacgaatcagtggtggttcaggtggtggcgggagcggtggcgttagcgttagcggctggcgcctgttc aagaagatcagctaa
119	His6-FRB-15GS-289 (ATG3765)	MKHHHHHHVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPL HAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLT QAWDLYYHVFRRISGGSGGGGSGGSSSGGVSVSGWRLFKKIS
120	His6-FRB-15GS-289 (ATG3765)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggca tctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgatgga acggggcccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaaga gtggtgcaggaagtacatgaaatcagggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtg ttccgacgaatcagtggtggttcaggtggtggcgggagcggtggctcgagcagcggtggagttagcgttag cggctggcgcctgttcaagaagatcagctaa

[0668]

121	SmTrip9-FKBP 융합 주형 (ATG780)	M— GSMLFRVTINS — SSSGGGGSGGGSSGGGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTG MLEDGKKFDSSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAK LTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLE
122	SmTrip9-FKBP 융합 주형 (ATG780)	atgggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagctcgagttcaggtggtggcgggagcggtggagggag cagcggtggaggagtgcaggtggaaaccatctccccaggagacgggcgcaccttccccaagcgcggcca gacctgcgtggtgcactacaccgggatgcttgaagatggaaagaaatttgattcctcccgggacagaaacaa gccctttaagtttatgctaggcaagcaggaggtgatccgaggctgggaagaaggggttgcccagatgagtgt gggtcagagagccaaactgactatatctccagattatgcctatggtgccactgggcacccaggcatcatccca ccacatgccactctcgtcttcgatgtggagcttctaaaactggaataa
123	FKBP-SmTrip9 융합 주형 (ATG777)	MGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDRNKP FKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGII PPHATLVFDVELLKLEGGSGGGGSGGSSSGGAI— GSMLFRVTINS
124	FKBP-SmTrip9 융합 주형 (ATG777)	Atgggagtgcaggtggaaaccatctccccaggagacgggcgcaccttccccaagcgcggccagacctgc gtggtgcactacaccgggatgcttgaagatggaaagaaatttgattcctcccgggacagaaacaagcccttta agtttatgctaggcaagcaggaggtgatccgaggctgggaagaaggggttgcccagatgagtgtgggtca gagagccaaactgactatatctccagattatgcctatggtgccactgggcacccaggcatcatcccaccacat gccactctcgtcttcgatgtggagcttctaaaactggaaggtggttcaggtggtggcgggagcggtggctcg agcagcggtggagcgatcggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagc
125	LgBiT (ATG2623)	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID ERLITPDGSMLFRVTINSHHHHHH
126	LgBiT (ATG2623)	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggag cggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggc ccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggca cactggtaatcgacgggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgtt cgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatca cccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
127	pep78	NVSGWRLFKKISN
128	pep79	NVTGYRLFKKISN
129	pep80	VSGWRLFKKISN
130	pep81	SGWRLFKKISN
131	pep82	GWRLFKKISN
132	pep99	VTGYRLFEKIS
133	pep219	SGWRLFKKIS
134	pep225	VSGWRL
135	pep226	VSGWRLF
136	pep227	VSGWRLFK
137	pep228	VSGWRLFKK
138	pep229	VSGWRLFKKI
139	pep243	VSGWRLYKKIS
140	pep272	GSMLFRVTINSVSGWALFKKIS

[0669]

141	pep274	GSMLFRVTINSVTGYRLFEEIL
142	pep287 (WT SmTrip9)+C말단 용해도 태그	GSMLFRVTINSSSWKR
143	pep288	VSGVSGWRLFKKIS
144	pep290	VVSGWRLFKKIS
145	pep291	SSWKRSMLFRVTINS
146	pep292	SSWKRMLFRVTINS
147	pep293	SSWKRDGSMLFRVTINS
148	pep294	SSWKRPDGSMLFRVTINS
149	pep296	SSWKRSMLFRVTINSV
150	pep297	SSWKRMLFRVTINSV
151	pep298	SSWKRDGSMLFRVTINSV
152	pep299	SSWKRPDGSMLFRVTINSV
153	pep301	SSWKRSMLFRVTINSVS
154	pep302	SSWKRMLFRVTINSVS
155	pep303	SSWKRDGSMLFRVTINSVS
156	pep304	SSWKRPDGSMLFRVTINSVS
157	pep305	SSWKRGSMLFRVTIN
158	pep306	SSWKRGSMLFRVTI
159	pep307	SSWKRSMLFRVTIN
160	pep308	SSWKRMLFRVTIN
161	pep309	SSWKRDGSMLFRVTIN
162	pep310	SSWKRPDGSMLFRVTIN
163	pep311	SSWKRSMLFRVTI
164	pep312	SSWKRMLFRVTI
165	pep313	SSWKRDGSMLFRVTI
166	pep314	SSWKRPDGSMLFRVTI
167	pep316	VSGWRLFKKISVFTL
168	pep317	VSGWRLFKKISVFT
169	pep318	VSGWRLFKKISVF
170	pep319	VSGWRLFKKISV
171	pep320	VSGWRLCKKIS
172	pep326	VSGWRLFKKISGSMLFRVTINS
173	pep380	SSWKRLFRVTINS
174	pep383	SSWKRFRVTINS
175	pep386	SSWKRRVTINS
176	pep389	SSWKRTPDGSMLFRVTINS
177	pep392	SSWKRITPDGSMLFRVTINS

[0670]

178	pep395	SSWKRLITPDGSMLFRVTINS
179	pep396	SSRGSMLFRVTINSWK
180	pep397	SKRGSMLFRVTINSWS
181	pep398	SWRGSMLFRVTINS
182	pep400	SSRGSMLFRVTIWK
183	pep401	SSWKRGSMLYRVTINS
184	pep402	SSWKRGSMLWRVTINS
185	pep403	SSWKRGSMLHRVTINS
186	pep404	SSWKRGSLLFRVTINS
187	pep405	SSWKRGSKLFRVTINS
188	pep406	SSWKRGSRLFRVTINS
189	pep407	SSWKRGSFLFRVTINS
190	pep408	SSWKRGSWLFRVTINS
191	pep409	SSWKRGSMLFRVSINS
192	pep410	SSWKRGSMLFRVQINS
193	pep411	SSWKRGSMLFRVNINS
194	시스테인을 갖는 SmTrip9-286	SSWKRGSMLFRVTINSC
195	시스테인을 갖는 HiBit	CVSGWRLFKKIS
196	아자이드를 갖는 SmTrip9-286	SSWKRGSMLFRVTINSK(Aza)
197	아자이드를 갖는 HiBit	(aza)KVSGWRLFKKIS
198	WT OgLuc 다이펩타이드	GSLLFRVTINGVTGWRLCENILA
199	WT NanoLuc 다이펩타이드	GSLLFRVTINVGVTGWRLCERILA
200	pep157	SVSGWRLFKKIS
201	pep158	NSVSGWRLFKKIS
202	pep206	GWRLFKKIS
203	HiBiT-His-LgTrip3546 (ATG 3745)	Atggtgagcggctggcggctgttcaagaagattagccaccatcaccatcaccatcatcacttcacactcgac gatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtc cagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctg aagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtg tttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggg gttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatc actaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgactaa
204	HiBiT-His-LgTrip3546 (ATG 3745)	MVSGWRLFKKISHHHHHHHHHFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQ GGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQI EEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVF DGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD

[0671]

205	His-HiBiT-GSSG-LgTrip3546 (ATG 3746)	Atgaaacatcaccatcaccatcatgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggcagctccggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacaggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacgggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacgcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcaccccccgactaa
206	His-HiBiT-GSSG-LgTrip3546 (ATG 3746)	MKHHHHHHVSGWRLFKKISGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
207	FRB-15GS-86, 링커에 AI 없음 (ATG3768)	Atggtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggcatctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgatggaacggggcccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatgaaatcagggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatcagtggtggttcaggtggtggcgggagcggtggctcgagcagcggtggagtgagcggctggcggctgttcaagaagattagctaa
208	FRB-15GS-86, 링커에 AI 없음 (ATG3768)	MVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISGGSGGGGSGGSSSGGVSGWRLFKKIS
209	FRB-15GS-289 (ATG3769)	Atggtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggcatctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgatggaacggggcccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatgaaatcagggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatcagtggtggttcaggtggtggcgggagcggtggctcgagcagcggtggagttagcgttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagctaa
210	FRB-15GS-289 (ATG3769)	MVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISGGSGGGGSGGSSSGGVSVSGWRLFKKIS
211	FKBP-SmTrip9 융합 주형, 링커에 AI 없음 (ATG3770)	atgggagtgcaggtggaaaccatctccccaggagacgggcgcaccttccccaagcgcggccagacctgcgtggtgcactacaccgggatgcttgaagatggaaagaaatttgattcctcccgggacagaaacaagccctttaagtttatgctaggcaagcaggaggtgatccgaggctgggaagaaggggttgcccagatgagtgtgggtcagagagccaaactgactatatctccagattatgcctatggtgccactgggcacccaggcatcatcccaccacatgccactctcgtcttcgatgtggagcttctaaaactggaaggtggttcaggtggtggcgggagcggtggctcgagcagcggtgga
212	FKBP-SmTrip9 융합 주형, 링커에 AI 없음 (ATG3770)	MGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEGGSGGGGSGGSSSGG
213	295	GSMLFRVTINSV
214	300	GSMLFRVTINSVS
215	412	MLFRVTINSVSG
216	413	MLFRVTINSVSGW
217	415	MLFRVTINSVSGWK
218	416	MLFRVTINSVSGWR

[0672]

219	418	GSMLFRVTINSVSG
220	419	GSMLFRVTINSVSGW
221	422	GSMLFRVTINSVSGWR
222	423	GSMLFRVTINSVSGWK
223	434	GSMLFRVTIWK
224	435	GSMLFRVTINSWK
225	477	MLFRVTINSWK
226	478	MLFRVTINSWS
227	479	MLFRVTIWS
228	480	MLFRVTIWK
229	481	MLFRVKINS
230	482	GSMLFRVTINSWS
231	483	GSMLFRVKINS
232	484	GSMLFRVTIWS
233	485	MLFRVNINS
234	486	MLFRVWINS
235	487	LLFRVKINS
236	488	FLFRVTINS
237	295	SSWKRGSMLFRVTINSV
238	300	SSWKRGSMLFRVTINSVS
239	412	SSWKRMLFRVTINSVSG
240	413	SSWKRMLFRVTINSVSGW
241	414	SSWKRMLFRVTINSVSGWR
242	415	SSWKRMLFRVTINSVSGWK
243	417	MLFRVTINSVSGWK
244	418	SSWKRGSMLFRVTINSVSG
245	419	SSWKRGSMLFRVTINSVSGW
246	420	SSWKRGSMLFRVTINSVSGWR
247	421	SSWKRGSMLFRVTINSVSGWK
248	424	SSWKRGSYLFRVTINS
249	425	SSWKRGSMLFRVKINS
250	426	SSWKRGSMLFRVRINS
251	427	SSWKRGSMLFRVWINS
252	428	SSKRGSMLFRVTIWSV
253	429	SSKRGSMLFRVTIWSVS
254	430	SSWRGSMLFRVTIKS
255	431	KRSSGSMLFRVTIWS
256	432	SSKRMLFRVTIWS
257	433	KRSSMLFRVTIWS

[0673]

258	445	GSMKFRVTINSWK
259	450	GSMLFRKTINSWK
260	455	GSMLFRVTKNSWK
261	522	GKMLFRVTIWK
262	523	GSMKFRVTINSWK
263	524	GSMKFRVTIWK
264	525	GRMLFRVTINSWK
265	526	GRMLFRVTIWK
266	527	GSMRFRVTINSWK
267	528	GSMRFRVTIWK
268	529	GDMLFRVTINSWK
269	530	GDMLFRVTIWK
270	531	GSMDFRVTINSWK
271	532	GSMDFRVTIWK
272	533	GEMLFRVTINSWK
273	535	GSMEFRVTINSWK
274	536	GSMEFRVTIWK
275	538	GSMLFRVTIWKVK
276	539	GSMLFRVTIWSVK
277	540	GSMLFRVTIWSK
278	541	GSMLFRVTIWKWK
279	542	GSMLFRVTIWKK
280	245	GSMLFRVTINS
281	292.x	MLFRVTINS
282	297.x	MLFVTINSV
283	302.x	MLFRVTINSVS
284	305.x	GSMLFRVTIN
285	306.x	GSMLFRVTI
286	307.x	SMLFRVTIN
287	308.x	MLFRVTIN
288	312.x	MLFRVTI
289	399	SSKRGSMLFRVTIWS
290	273	GSMLFRVTINSGVSGWALFKKIS
291	264	GSMLFRVTINSGVSGWRLFKKIS
292	167	VSGWALFKKIS
293	331	GSMLFRVTINSVSGVSGWRLFKKIS
294	LgTrip 3546 (His6없음)	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDE RLITPD

[0674]

295	LgTrip 3546 (His6 없음)	atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggag cggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggc ccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggca cactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgtt tcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatc acccccgac
296	LgTrip 2098 (His6 없음)	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID ERLITPD
297	LgTrip 2098 (His6 없음)	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggag cggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggc ccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggca cactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgtt cgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatca cccccgac
298	157	SVSGWRLFKKIS
299	158	NSVSGWRLFKKIS
300	206	GWRLFKKIS
301	264	GSMLFRVTINSGVSGWRLFKKIS
302	489	GSMLFRVTINSWK (N-말단 비차단)
303	490	GSMLFRVTINSWK (C-말단 비차단)
304	491	GSMLFRVTINSWK (둘 다 비차단)
305	492	GSMLFRVTINKWK
306	493	GSMLFRVTIKSWK
307	494	GSMLFRVTINRWK
308	495	GSMLFRVTIRSWK
309	496	GSMLFRVTINDWK
310	497	GSMLFRVTIDSWK
311	498	GSMLFRVTINEWK
312	499	GSMLFRVTIESWK
313	465	GSMRFRVTINSWK (말단 둘 다 비차단)
314	466	GSMDFRVTINSWK (말단 둘 다 비차단)
315	467	GSMEFRVTINSWK (말단 둘 다 비차단)
316	468	GSMLFRRTINSWK (말단 둘 다 비차단)
317	469	GSMLFRDTINSWK (말단 둘 다 비차단)
318	470	GSMLFRETINSWK (말단 둘 다 비차단)
319	472	GSMLFRVTDNSWK (말단 둘 다 비차단)
320	473	GSMLFRVTENSWK (말단 둘 다 비차단)
321	474	GSMKFRVTINSWK (말단 둘 다 비차단)
322	475	GSMLFRKTINSWK (말단 둘 다 비차단)

[0675]

[0676]

323	476	GSMLFRVTKNSWK (말단 둘 다 비차단)
324	436	GSMLFRVTINS (N-말단 비차단)
325	437	GSMLFRVSINS (N-말단 비차단)
326	438	GSMLFRVNINS (N-말단 비차단)
327	439	GSKLFRVTINS (N-말단 비차단)
328	440	GSRLFRVTINS (N-말단 비차단)
329	441	GSMWFRVTINS (N-말단 비차단)
330	442	GSMSFRVTINS (N-말단 비차단)
331	443	GSMNFRVTINS (N-말단 비차단)
332	444	GSMKFRVTINS (N-말단 비차단)
333	446	GSMLFRWTINS (N-말단 비차단)
334	447	GSMLFRSTINS (N-말단 비차단)
335	448	GSMLFRNTINS (N-말단 비차단)
336	449	GSMLFRKTINS (N-말단 비차단)
337	451	GSMLFRVTWNS (N-말단 비차단)
338	452	GSMLFRVTSNS (N-말단 비차단)
339	453	GSMLFRVTNNS (N-말단 비차단)
340	454	GSMLFRVTKNS (N-말단 비차단)
341	456	GSMLFRVTIKS (N-말단 비차단)
342	Antares ATG 3802	MKHHHHHHVSKGEELIKENMRSKLYLEGSVNGHQFKCTHEGEGKP YEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGSKVFIKYPADLPDYFK QSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTATQDTSLQDGELIYNVKVRGVNFP ANGPVMQKKTLGWEPSTETMYPADGGLEGRCDKALKLVGGGHLH VNFKTTYKSKKPVKMPGVHYVDRRLERIKEADNETYVEQYEHAVA RYSNLGGGFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVS VTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDH HFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWN GNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILARHELIKENMRSK LYLEGSVNGHQFKCTHEGEGKPYEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILA THFMYGSKVFIKYPADLPDYFKQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTAT QDTSLQDGELIYNVKVRGVNFPANGPVMQKKTLGWEPSTETMYPA DGGLEGRCDKALKLVGGGHLHVNFKTTYKSKKPVKMPGVHYVDR RLERIKEADNETYVEQYEHAVARYSNLGGGMDELYK

343	Antares ATG 3802	atgaaacatcaccatcaccatcatgtgagcaagggagaagaacttataaaagaaaacatgcggtctaaactgt acctcgagggctccgtcaatgggcaccagtttaagtgtacccacgagggtgagggaaagccctatgaggg gaagcagacaaaccgcatcaaggtcgtcgaaggggaccccctcccgtttgcctttgatatcttggctactcac tttatgtacggaagcaaagttttcataaagtatcctgccgaccttcctgattattttaaacagtcatttcccgaggg tttcacatgggaaagggtcatggtgtttgaggatggaggcgtgctcactgcaactcaggacacctcactgca ggacggcgagctgatctacaatgtgaaggtccggggtgtaaacttccctgccaacgggcctgtaatgcaga agaagaccctgggatgggagccgtccaccgaaaccatgtaccctgctgatggtgggctggagggccgatg tgacaaggctctgaagctcgttggaggtggtcatttgcacgtaaatttcaagacaacttacaagagcaaaaaa cccgtaaaaatgcccggggttcattacgttgacagaaggcttgaacgcataaaggaagctgataacgagaca tacgtggagcagtacgagcacgccgttgcccggtactcaaacctgggggtggctttacactggaggatttt gtgggagattggagacagacagccggctacaatctggatcaggtgctggaacaaggaggagtgtcttctct gtttcagaatctgggagtgagcgtgacacctatccagaggatcgtgctgtctggcgagaatggactgaagat cgatattcacgtgatcatcccctacgaaggcctgtctggagaccagatgggccagattgagaagatcttcaaa gtggtgtatcctgtggacgatcaccacttcaaggtgatcctgcactacggcaccctggtgattgatggagtga cacctaacatgatcgactacttcggaagaccttacgagggaatcgccgtgttcgacggaaagaagatcaccg tgacaggaacactgtggaatggaaacaagatcatcgacgagcggctgatcaaccctgatggatctctgctgtt cagagtgaccatcaacggagtgacaggatggagactgtgcgagagaattctggctagacatgagctaatca aggaaaatatgagaagtaagctatacttagaggggtccgtcaacggtcaccagtttaaatgcactcatgaagg tgaggggaaaccttatgaaggtaagcagactaatcgaataaaagtggtcgagggcggtcctctgccattcgc tttcgatattctggccactcactttatgtatgggtctaaggtctttattaaataccccgctgatttgccagactactttt aaacagtccttccctgaaggattcacatgggagcgggtgatggtgttcgaggatggaggcgttcttactgcaa ctcaggatacttccttgcaagacggggaactgatctacaacgttaaggtccgcggcgtcaatttcccagccaa tggtccagtgatgcagaagaaaaccttggggtgggagccctcaacggagacaatgtaccctgcggacggc gggcttgagggtagatgtgataaggcattgaaactcgtcgggggcggccaccttcatgtgaatttcaagacta catataaaagtaaaaaaccagtcaagatgcctggagtgcactacgtggatcgtaggttggagaggataaaag aagccgacaacgaaacttatgtagagcaatatgagcacgccgtggctcgttattccaacttgggcggaggaa tggatgaactgtacaag
344	Antares (LgBiT) ATG 3803	MKHHHHHHVSKGEELIKENMRSKLYLEGSVNGHQFKCTHEGEGKP YEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGSKVFIKYPADLPDYFK QSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTATQDTSLQDGELIYNVKVRGVNFP ANGPVMQKKTLGWEPSTETMYPADGGLEGRCDKALKLVGGGHLH VNFKTTYKSKKPVKMPGVHYVDRRLERIKEADNETYVEQYEHAVA RYSNLGGGFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVS VTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDD HHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLW NGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSRHELIKENMRSKLYLEGSVNGHQ FKCTHEGEGKPYEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGSKVFI KYPADLPDYFKQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTATQDTSLQDGELI YNVKVRGVNFPANGPVMQKKTLGWEPSTETMYPADGGLEGRCDK ALKLVGGGHLHVNFKTTYKSKKPVKMPGVHYVDRRLERIKEADNE TYVEQYEHAVARYSNLGGGMDELYK

[0677]

345	Antares (LgBiT) ATG 3803	atgaaacatcaccatcaccatcatgtgagcaagggagaagaacttataaaagaaaacatgcggtctaaactgt acctcgagggctccgtcaatgggcaccagtttaagtgtacccacgagggtgagggaaagccctatgaggg gaagcagacaaaccgcatcaaggtcgtcgaagggggacccctcccgtttgcctttgatatcttggctactcac tttatgtacggaagcaaagttttcataaagtatcctgccgaccttcctgattattttaaacagtcatttcccgaggg tttcacatgggaaagggtcatggtgtttgaggatggaggcgtgctcactgcaactcaggacacctcactgca ggacggcgagctgatctacaatgtgaaggtccggggtgtaaacttccctgccaacgggcctgtaatgcaga agaagaccctgggatgggagccgtccaccgaaaccatgtaccctgctgatggtgggctggagggccgatg tgacaaggctctgaagctcgttggaggtggtcatttgcacgtaaatttcaagacaacttacaagagcaaaaaa cccgtaaaaatgcccggggttcattacgttgacagaaggcttgaacgcataaaggaagctgataacgagaca tacgtggagcagtacgagcacgccgttgcccggtactcaaacctgggggtggcttcacactcgaagatttc gttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagttt gctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagat cgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaa ggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggtta cgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactg taacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctg ttccgagtaaccatcaacagcagacatgagctaatcaaggaaaatatgagaagtaagctatacttagaggggt ccgtcaacggtcaccagtttaaatgcactcatgaaggtgaggggaaaccttatgaaggtaagcagactaatc gaataaaagtggtcgagggcggtcctctgccattcgctttcgatattctggccactcactttatgtatgggtctaa ggtctttattaaataccccgctgatttgccagactactttaaacagtccttccctgaaggattcacatgggagcg ggtgatggtgttcgaggatggaggcgttcttactgcaactcaggatacttccttgcaagacggggaactgatc tacaacgttaaggtccgcggcgtcaatttcccagccaatggtccagtgatgcagaagaaaaccttggggtgg gagccctcaacggagacaatgtaccctgcggacggcgggcttgagggtagatgtgataaggcattgaaact cgtcgggggcggccaccttcatgtgaatttcaagactacatataaaagtaaaaaaccagtcaagatgcctgga gtgcactacgtggatcgtaggttggagaggataaaagaagccgacaacgaaacttatgtagagcaatatgag cacgccgtggctcgttattccaacttgggcggaggaatggatgaactgtacaag
346	Antares (LgTrip 3546) ATG 3804	MKHHHHHHVSKGEELIKENMRSKLYLEGSVNGHQFKCTHEGEGKP YEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGSKVFIKYPADLPDYFK QSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTATQDTSLQDGELIYNVKVRGVNFP ANGPVMQKKTLGWEPSTETMYPADGGLEGRCDKALKLVGGGHLH VNFKTTYKSKKPVKMPGVHYVDRRLERIKEADNETYVEQYEHAVA RYSNLGGGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVS VTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDD HHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLW NGNKIIDERLITPDRHELIKENMRSKLYLEGSVNGHQFKCTHEGEGK PYEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGSKVFIKYPADLPDYF KQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTATQDTSLQDGELIYNVKVRGVNF PANGPVMQKKTLGWEPSTETMYPADGGLEGRCDKALKLVGGGHL HVNFKTTYKSKKPVKMPGVHYVDRRLERIKEADNETYVEQYEHAV ARYSNLGGGMDELYK

[0678]

347	Antares (LgTrip 3546) ATG 3804	atgaaacatcaccatcaccatcatgtgagcaagggagaagaacttataaaagaaaacatgcggtctaaactgt acctcgagggctccgtcaatgggcaccagtttaagtgtacccacgagggtgagggaaagccctatgaggg gaagcagacaaaccgcatcaaggtcgtcgaaggggaccccctcccgtttgcctttgatatcttggctactcac tttatgtacggaagcaaagttttcataaagtatcctgccgaccttcctgattattttaaacagtcatttcccgaggg tttcacatgggaaagggtcatggtgtttgaggatggaggcgtgctcactgcaactcaggacacctcactgca ggacggcgagctgatctacaatgtgaaggtccggggtgtaaacttccctgccaacgggcctgtaatgcaga agaagaccctgggatgggagccgtccaccgaaaccatgtaccctgctgatggtgggctggagggccgatg tgacaaggctctgaagctcgttggaggtggtcatttgcacgtaaatttcaagacaacttacaagagcaaaaaa cccgtaaaaatgcccggggttcattacgttgacagaaggcttgaacgcataaaggaagctgataacgagaca tacgtggagcagtacgagcacgccgttgcccggtactcaaacctggggggtggcttcacactcgacgatttc gttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagttt gctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagat cgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaa ggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggtta cgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcacta ccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacagacatgagct aatcaaggaaaatatgagaagtaagctatacttagaggggtccgtcaacggtcaccagtttaaatgcactcat gaaggtgaggggaaaccttatgaaggtaagcagactaatcgaataaaagtggtcgagggcggtcctctgcc attcgctttcgatattctggccactcactttatgtatgggtctaaggtctttattaaataccccgctgatttgccaga ctactttaaacagtccttccctgaaggattcacatgggagcgggtgatggtgttcgaggatggaggcgttctta ctgcaactcaggatacttccttgcaagacggggaactgatctacaacgttaaggtccgcggcgtcaatttccc agccaatggtccagtgatgcagaagaaaaccttggggtgggagccctcaacggagacaatgtaccctgcg gacggcgggcttgagggtagatgtgataaggcattgaaactcgtcgggggcggccaccttcatgtgaatttc aagactacatataaaagtaaaaaaccagtcaagatgcctggagtgcactacgtggatcgtaggttggagagg ataaaagaagccgacaacgaaacttatgtagagcaatatgagcacgccgtggctcgttattccaacttgggc ggaggaatggatgaactgtacaag
348	ATG 3815	MKHHHHHHFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVS VTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDD HHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLW NGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSGGSGGSSGELIKENMRSKLYLEG SVNGHQFKCTHEGEGKPYEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFM YGSKVFIKYPADLPDYFKQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTATQDTS LQDGELIYNVKVRGVNFPANGPVMQKKTLGWEPSTETMYPADGGL EGRCDKALKLVGGGHLHVNFKTTYKSKKPVKMPGVHYVDRRLERI KEADNETYVEQYEHAVARYSNLGGGMDELYK

[0679]

349	ATG 3815	atgaaacatcaccatcaccatcatttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctaca acctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgat ccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctg agcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaagg tgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgta tgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattat cgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagcggaggctcaggtg gatcctcaggtgagctaatcaaggaaaatatgagaagtaagctatacttagaggggtccgtcaacggtcacc agtttaaatgcactcatgaaggtgaggggaaaccttatgaaggtaagcagactaatcgaataaaagtggtcga gggcggtcctctgccattcgctttcgatattctggccactcactttatgtatgggtctaaggtctttattaaatacc ccgctgatttgccagactactttaaacagtccttccctgaaggattcacatgggagcgggtgatggtgttcgag gatggaggcgttcttactgcaactcaggatacttccttgcaagacggggaactgatctacaacgttaaggtcc gcggcgtcaatttcccagccaatggtccagtgatgcagaagaaaaccttggggtgggagccctcaacggag acaatgtaccctgcggacggcgggcttgagggtagatgtgataaggcattgaaactcgtcgggggcggcc accttcatgtgaatttcaagactacatataaaagtaaaaaaccagtcaagatgcctggagtgcactacgtggat cgtaggttggagaggataaaagaagccgacaacgaaacttatgtagagcaatatgagcacgccgtggctcg ttattccaacttgggcggaggaatggatgaactgtacaag
350	ATG 3816	MKHHHHHHFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVS VTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDD HHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLW NGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSRHELIKENMRSKLYLEGSVNGHQ FKCTHEGEGKPYEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGSKVFI KYPADLPDYFKQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTATQDTSLQDGELI YNVKVRGVNFPANGPVMQKKTLGWEPSTETMYPADGGLEGRCDK ALKLVGGGHLHVNFKTTYKSKKPVKMPGVHYVDRRLERIKEADNE TYVEQYEHAVARYSNLGGGMDELYK
351	ATG 3816	Atgaaacatcaccatcaccatcatttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctac aacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccga tccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtct gagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgt atgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaatt atcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagcagacatgagcta atcaaggaaaatatgagaagtaagctatacttagaggggtccgtcaacggtcaccagtttaaatgcactcatg aaggtgaggggaaaccttatgaaggtaagcagactaatcgaataaaagtggtcgagggcggtcctctgcca ttcgctttcgatattctggccactcactttatgtatgggtctaaggtctttattaaatacccccgctgatttgccagact actttaaacagtccttccctgaaggattcacatgggagcgggtgatggtgttcgaggatggaggcgttcttact gcaactcaggatacttccttgcaagacggggaactgatctacaacgttaaggtccgcggcgtcaatttcccag ccaatggtccagtgatgcagaagaaaaccttggggtgggagccctcaacggagacaatgtaccctgcgga cggcgggcttgagggtagatgtgataaggcattgaaactcgtcgggggcggccaccttcatgtgaatttcaa gactacatataaaagtaaaaaaccagtcaagatgcctggagtgcactacgtggatcgtaggttggagaggat aaaagaagccgacaacgaaacttatgtagagcaatatgagcacgccgtggctcgttattccaacttgggcgg aggaatggatgaactgtacaag

[0680]

352	ATG 3817	MKHHHHHHFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAV SVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVD DHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLITPDGGSGGSSGELIKENMRSKLYLEGSVNGHQFKC THEGEGKPYEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGSKVFIKYP ADLPDYFKQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTATQDTSLQDGELIYNV KVRGVNFPANGPVMQKKTLGWEPSTETMYPADGGLEGRCDKALKL VGGGHLHVNFKTTYKSKKPVKMPGVHYVDRRLERIKEADNETYVE QYEHAVARYSNLGGGMDELYK
353	ATG 3817	Atgaaacatcaccatcaccatcatttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctac aacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccga tcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtct gagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccg tatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaat tatcgacgagcgcctgatcacccccgacggaggctcaggtggatcctcaggtgagctaatcaaggaaaata tgagaagtaagctatacttagaggggtccgtcaacggtcaccagtttaaatgcactcatgaaggtgagggga aaccttatgaaggtaagcagactaatcgaataaaagtggtcgagggcggtcctctgccattcgctttcgatatt ctggccactcactttatgtatgggtctaaggtctttattaaataccccgctgatttgccagactactttaaacagtc cttccctgaaggattcacatgggagcgggtgatggtgttcgaggatggaggcgttcttactgcaactcaggat acttccttgcaagacggggaactgatctacaacgttaaggtccgcggcgtcaatttcccagccaatggtccag tgatgcagaagaaaaccttggggtgggagccctcaacggagacaatgtaccctgcggacggcgggcttga gggtagatgtgataaggcattgaaactcgtcgggggcggccaccttcatgtgaatttcaagactacatataaa agtaaaaaaccagtcaagatgcctggagtgcactacgtggatcgtaggttggagaggataaaagaagccga caacgaaacttatgtagagcaatatgagcacgccgtggctcgttattccaacttgggcggaggaatggatga actgtacaag
354	ATG 3818	MKHHHHHHFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAV SVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVD DHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLITPDRHELIKENMRSKLYLEGSVNGHQFKCTHEGEG KPYEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGSKVFIKYPADLPDY FKQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTATQDTSLQDGELIYNVKVRGVN FPANGPVMQKKTLGWEPSTETMYPADGGLEGRCDKALKLVGGGHL HVNFKTTYKSKKPVKMPGVHYVDRRLERIKEADNETYVEQYEHAV ARYSNLGGGMDELYK

[0681]

355	ATG 3818	Atgaaacatcaccatcaccatcatttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctac aacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccga tcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtct gagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccg tatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaat tatcgacgagcgcctgatcacccccgacagacatgagctaatcaaggaaaatatgagaagtaagctatactt agaggggtccgtcaacggtcaccagtttaaatgcactcatgaaggtgaggggaaaccttatgaaggtaagca gactaatcgaataaaagtggtcgagggcggtcctctgccattcgctttcgatattctggccactcactttatgtat gggtctaaggtctttattaaatacccccgctgatttgccagactactttaaacagtccttccctgaaggattcacat gggagcgggtgatggtgttcgaggatggaggcgttcttactgcaactcaggatacttccttgcaagacgggg aactgatctacaacgttaaggtccgcggcgtcaatttcccagccaatggtccagtgatgcagaagaaaaccctt ggggtgggagccctcaacggagacaatgtaccctgcggacggcgggcttgagggtagatgtgataaggc attgaaactcgtcgggggcggccaccttcatgtgaatttcaagactacatataaaagtaaaaaaccagtcaag atgcctggagtgcactacgtggatcgtaggttggagaggataaaagaagccgacaacgaaacttatgtaga gcaatatgagcacgccgtggctcgttattccaacttgggcggaggaatggatgaactgtacaag
356	LgTrip 2899 (LgTrip 2098+Q42L)	MKHHHHHHVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPILRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVD DHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTL WNGNKIIDERLITPD
357	LgTrip 2899 (LgTrip 2098+Q42L)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagaccgccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcctaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaa attatcgacgagcgcctgatcacccccgac
358	ATG-3930	atgAAACATCACCATCACCATCATgtcTTCACACTCGACGATTTCGTT GGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCT TGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTC CGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCT GAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGC CGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACC CTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACAC TGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGAC GGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCTAA
359	ATG-3930	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDG

[0682]

360	SmTrip9-15GS-단백질G (ATG 4002)	gggagctccGGTGGTGGCGGGAGCGGAGGTGGAGGctcgAGCGGTATG ACGTATAAGTTAATCCTTAATGGTAAAACATTGAAAGGCGAGAC AACTACTGAAGCTGTTGATGCTGCTACTGCAGAAAAAGTCTTCAA ACAATACGCTAACGACAACGGTGTTGACGGTGAATGGACTTACG ACGATGCGACGAAAACCTTTACGGTCACCGAAAAACCAGAAGTG ATCGATGCGTCTGAATTAACACCAGCCGTGACAACTTACAAACTT GTTATTAATGGTAAAACATTGAAAGGCGAAACAACTACTGAGGC TGTTGATGCTGCTACTGCAGAGAAGGTGTTCAAACAATATGCGAA TGACAACGGTGTTGACGGTGAGTGGACTTACGACGATGCGACTA AGACCTTTACAGTTACTGAAAAACCAGAAGTGATCGATGCGTCTG AGTTAACACCAGCCGTGACAACTTACAAACTTGTTATTAATGGTA AAACATTGAAAGGCGAAACAACTACTAAAGCAGTAGACGCAGAA ACTGCGGAGAAGGCCTTCAAACAATACGCTAACGACAACGGTGT TGATGGTGTTTGGACTTATGATGATGCCACAAAAACCTTTACGGT AACTGAGCATCATCACCATCACCACTAA
361	SmTrip9-15GS-단백질G (ATG 4002)	GSSGGGGSGGGGSSGMTYKLILNGKTLKGETTTEAVDAATAEKVFK QYANDNGVDGEWTYDDATKTFTVTEKPEVIDASELTPAVTTYKLVI NGKTLKGETTTEAVDAATAEKVFKQYANDNGVDGEWTYDDATKT FTVTEKPEVIDASELTPAVTTYKLVINGKTLKGETTTKAVDAETAEK AFKQYANDNGVDGVWTYDDATKTFTVTEHHHHHH
362	ATG-3929	atgAAACATCACCATCACCATCATgtcTTCACACTCGACGATTTCGTT GGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCT TGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTC CGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCT GAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGC CGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACC CTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACAC TGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGAT AA
363	ATG-3929	Mkhhhhhhvftlddfvgdweqtaaynldqvleqggvssllqnlavsvtpimrivrsgenalkidihviip yeglsadqmaqieevfkvvypvddhhfkvilpygtlvidgvtpnklnyfg
364	ATG-3930	atgAAACATCACCATCACCATCATgtcTTCACACTCGACGATTTCGTT GGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCT TGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTC CGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCT GAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGC CGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACC CTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACAC TGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGAC GGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCTAA

[0683]

365	ATG-3930	Mkhhhhhhvftlddfvgdweqtaaynldqvleqggvssllqnlavsvtpimrivrsgenalkidihviip yeglsadqmaqieevfkvvypvddhhfkvilpygtlvidgvtpnklnyfgrpyegiavfdg
366	ATG-3931	atgAAACATCACCATCACCATCATgtcTTCACACTCGACGATTTCGTT GGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCT TGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTC CGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCT GAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGC CGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACC CTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACAC TGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGAC GGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACT ACCACAGGGACCCTGTAA
367	ATG-3931	Mkhhhhhhvftlddfvgdweqtaaynldqvleqggvssllqnlavsvtpimrivrsgenalkidihviip yeglsadqmaqieevfkvvypvddhhfkvilpygtlvidgvtpnklnyfgrpyegiavfdgkkitttgtl
368	ATG-3932	atgAAACATCACCATCACCATCATgtcTTCACACTCGACGATTTCGTT GGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCT TGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTC CGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCT GAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGC CGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACC CTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACAC TGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGAC GGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACT ACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCTAA
369	ATG-3932	Mkhhhhhhvftlddfvgdweqtaaynldqvleqggvssllqnlavsvtpimrivrsgenalkidihviip yeglsadqmaqieevfkvvypvddhhfkvilpygtlvidgvtpnklnyfgrpyegiavfdgkkitttgtl wng
370	ATG-4808	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcttcacactcgacgatttcgttggggactggg aacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcg ccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcat catcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgt ggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctg aactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctg tggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgactaa

[0684]

371	ATG-4808	Mvsvsgwrlfkkisftlddfvgdweqtaaynldqvleqggvssllqnlavsvtpimrivrsgenalkidi hviipyeglsadqmaqieevfkvvypvddhhfkvilpygtlvidgvtpnklnyfgrpyegiavfdgkkit ttgtlwngnkiiderlitpd
372	ATG-4809	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggcagctccggtttcacactcgacgatttcg ttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttg ctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatc gacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaag gtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacgggttac gccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactac cacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgactaa
373	ATG-4809	MVSVSGWRLFKKISGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGK KITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
374	ATG-4810	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctcgagcggtttcac actcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggag gtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaat gccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaa gaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatc gacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaa aaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgact aa
375	ATG-4810	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQ GGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQI EEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVF DGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
376	ATG-4811	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctcgagcggtggctc gagcggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtcct tgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccgg agcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatg gcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatgg cacactggtaatcgacgggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgt gttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctga tcacccccgactaa

[0685]

377	ATG-4811	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
378	ATG-4812	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgactaa
379	ATG-4812	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
380	ATG-4813	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgactaa
381	ATG-4813	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
382	ATG-4814	Atggtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgactaa

[0686]

383	ATG-4814	MVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTA AYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPY EGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLN YFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
384	ATG-4815	Atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtcctt gaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccgga gcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatgg cccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggc acactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtg ttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgat caccccgacgtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagctaa
385	ATG-4815	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDE RLITPDVSVSGWRLFKKIS
386	ATG-4816	Atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtcctt gaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccgga gcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatgg cccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggc acactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtg ttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgat caccccgacggctcgagcggtgtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagctaa
387	ATG-4816	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDE RLITPDGSSGVSVSGWRLFKKIS
388	ATG-4817	Atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtcctt gaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccgga gcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatgg cccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggc acactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtg ttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgat caccccgacggctcgagcggtggctcgagcggtgtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagatta gctaa

[0687]

389	ATG-4817	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDE RLITPDGSSGGSSGVSVSGWRLFKKIS
390	ATG-4818	Atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtcctt gaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccgga gcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatgg cccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggc acactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtg ttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgat caccccgacggctcgagcggtggctcgagcggtgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagctaa
391	ATG-4818	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDE RLITPDGSSGGSSGVSVSGWRLFKKIS
392	ATG-4819	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcttcacactcgacgatttcgttggggactggg aacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcg ccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcat catcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgt ggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctg aactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctg tggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgaccatcaccatcaccatcattaa
393	ATG-4819	MVSVSGWRLFKKISFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLL QNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKV VYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKIT TTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH
394	ATG-4820	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggcagctccggtttcacactcgacgatttcg ttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttg ctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatc gacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaag gtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttac gccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactac cacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgaccatcaccatcacc atcattaa

[0688]

395	ATG-4820	MVSVSGWRLFKKISGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGK KITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH
396	ATG-4821	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctcgagcggtttcac actcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggag gtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaat gccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaa gaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatc gacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaa aaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacc atcaccatcaccatcattaa
397	ATG-4821	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQ GGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQI EEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVF DGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH
398	ATG-4822	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctcgagcggtggctc gagcggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtcct tgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccgg agcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatg gcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatgg cacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgt gttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctga tcacccccgaccatcaccatcaccatcattaa
399	ATG-4822	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQ VLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQ MAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEG IAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH
400	ATG-4823	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctcgagcggtggctc gagcggtggctcgagcggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacc tggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatg aggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagc gccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtga tcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatga aggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcg acgagcgcctgatcacccccgaccatcaccatcaccatcattaa

[0689]

401	ATG-4823	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAY NLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEG LSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYF GRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH
402	ATG-4824	Atggtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctcgagcggtggctcgagc ggtggctcgagcggtggctcgagcggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgc ctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaact ccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaag gtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtacgctgtggatgatcatcactt taaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacg gccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaac aaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgaccatcaccatcaccatcattaa
403	ATG-4824	MVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTA AYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPY EGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLN YFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH
404	ATG-4825	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctcgagcggtggctc gagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacag ccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgt aactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtat gaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcat cactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcg gacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacgg caacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgaccatcaccatcaccatcattaa
405	ATG-4825	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQ TAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVII PYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH
406	ATG-4826	Atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaa aattatcgacgagcgcctgatcacccccgacgtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagctaa

[0690]

407	ATG-4826	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLITPDVSVSGWRLFKKIS
408	ATG-4827	Atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaa aattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctcgagcggtgtttccgtgagcggctggcggctgttcaa gaagattagctaa
409	ATG-4827	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLITPDGSSGVSVSGWRLFKKIS
410	ATG-4828	Atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaa aattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctcgagcggtggctcgagcggtgtgagcggctggcgg ctgttcaagaagattagctaa
411	ATG-4828	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLITPDGSSGGSSGVSGWRLFKKIS
412	ATG-4829	Atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaa aattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctcgagcggtggctcgagcggtgtttccgtgagcggct ggcggctgttcaagaagattagctaa

[0691]

413	ATG-4829	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLITPDGSSGGSSGVSVSGWRLFKKIS
414	ATG-2623	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggag cggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggc ccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggca cactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgtt cgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatca cccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
415	ATG-2623	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID ERLITPDGSMLFRVTINSHHHHHH
416	ATG-3745	atggtgagcggctggcggctgttcaagaagattagccaccatcaccatcaccatcatcacttcacactcgacg atttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtcca gtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaa gatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgttt aaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacgggggt tacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcac taccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgactaa
417	ATG-3745	MVSGWRLFKKISHHHHHHHHHFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQ GGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQI EEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVF DGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
418	ATG-3746	atgaaacatcaccatcaccatcatgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggcagctccggtttca cactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacaggga ggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaa atgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcg aagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaa tcgacgggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggc aaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcaccccga ctaa

[0692]

419	ATG-3746	MKHHHHHHVSGWRLFKKISGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVL EQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQM AQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGI AVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
420	ATG-4632	atggtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggcagctccggtttcacactcgacgatttcgttggg gactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatc catgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgt accctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaa caagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagg gaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgaccatcaccatcaccatcatta a
421	ATG-4632	MVSGWRLFKKISGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSS LLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFK VVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKI TTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH
422	ATG-2757	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggag cggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggc ccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggca cactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgtt cgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacgagaacaaaattatcgacgagcgcctgatca cccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
423	ATG-2757	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNENKIID ERLITPDGSMLFRVTINSHHHHHH
424	ATG-2760	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggag cggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggc ccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggca cactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgtt cgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcgttaaaattatcgacgagcgcctgatca cccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa

[0693]

425	ATG-2760	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRI VRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIL PYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIID ERLITPDGSMLFRVTINSHHHHHH
426	ATG-3882	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggatggtccgga gcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatgg cccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggc acactggtaatcgacgggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtg ttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgat caccccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
427	ATG-3882	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQR MVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKV ILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKII DERLITPDGSMLFRVTINSHHHHHH
428	ATG-3901	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactggaagcagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggatggtccgga gcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatgg cccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggc acactggtaatcgacgggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtg ttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgat caccccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
429	ATG-3901	MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQR MVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKV ILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKII DERLITPDGSMLFRVTINSHHHHHH
430	ATG-3945	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactggaagcagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggatggtccgga gcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatgg cccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggc acactggtaatcgacgggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtg ttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacgacgtcaaaattatcgacgagcgcctgatc acccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa

[0694]

431	ATG-3945	MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQR MVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKV ILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNDVKII DERLITPDGSMLFRVTINSHHHHHH
432	ATG-3984	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactggaagcagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggatggtccgga gcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatgg cccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggc acactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtg ttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacgacgtcaaaattatcgacgagcgcctgatc acccccgacggctccatgtccttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
433	ATG-3984	MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQR MVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKV ILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNDVKII DERLITPDGSMSFRVTINSHHHHHH
434	ATG-4147	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactggaagcagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggatggtccgga gcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatgg cccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggc acactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtg ttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgat caccccgacggctccatgtccttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
435	ATG-4147	MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQR MVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKV ILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKII DERLITPDGSMSFRVTINSHHHHHH
436	ATG-4166	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactggaagcagacagccgcctacaacctggaccaagtccttg aacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggatggtccgga gcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatgg cccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggc acactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtg ttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcgtcaaaattatcgacgagcgcctgatc acccccgacggctccatgtccttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa

[0695]

[0696]

437	ATG-4166	MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQR MVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKV ILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKII DERLITPDGSMSFRVTINSHHHHHH
438	ATG-5037	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGACGATTTC GTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGT CCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGT GTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGC CCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAG CGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGT ACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCA CACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCG GACACCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATC ACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGA GCGCCTGATCACCCCCGACTAA
439	ATG-5037	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGKKITTTGT LWNGNKIIDERLITPD
440	ATG-5038	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGACGATTTC GTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGT CCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGT GTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGC CCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAG CGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGT ACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCA CACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCG GACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATC ACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGA GCGCCTGATCACCCCCGACTAA
441	ATG-5038	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGEKITTTGTL WNGNKIIDERLITPD

442	ATG-5039	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGACGATTTC GTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGT CCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGT GTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGC CCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAG CGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGT ACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCA CACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCG GACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATC ACTACCACAGGGACCCTGCCTAACGGCAACAAAATTATCGACGA GCGCCTGATCACCCCCGACTAA
443	ATG-5039	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL PNGNKIIDERLITPD
444	ATG-5040	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGACGATTTC GTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGT CCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGT GTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGC CCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAG CGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGT ACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCA CACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCG GACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATC ACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGA GCGCCTGATCGATCCCGACTAA
445	ATG-5040	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLIDPD
446	ATG-5041	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGACGATTTC GTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGT CCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGT GTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGC CCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAG CGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGT ACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCA CACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCG GACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATC ACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGA GCGCCTGATCACCGATGACTAA

[0697]

447	ATG-5041	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLITDD
448	ATG-5135	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGACGATTTC GTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGT CCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGT GTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGC CCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAG CGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGT ACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCA CACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCG GACACCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATC ACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGA GCGCCTGATCACCCCCGACTAA
449	ATG-5135	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTL WNGNKIIDERLITPD
450	ATG-5146 (LgTrip 5146)	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGACGATTTC GTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGT CCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGT GTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGC CCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAG CGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGT ACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCA CACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCG GACACCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATC ACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGA GCGCCTGATCGATCCCGACTAA
451	ATG-5146 (LgTrip 5146)	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTL WNGNKIIDERLIDPD

[0698]

[0699]

452	ATG-5158	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGACGATTTC GTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGT CCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGT GTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGC CCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAG CGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGT ACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCA CACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCG GACACCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATC ACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGA GCGCCTGATCGATGATGACTAA
453	ATG-5158	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTL WNGNKIIDERLIDDD
454	ATG-5260	ATGAAACATCACCATCACCATCATGATTTCACACTCGACGATTTC GTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGT CCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGT GTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGC CCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAG CGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGT ACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCATCGGCA CACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCG GACACCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATC ACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGA GCGCCTGATCGATCCCGACTAA
455	ATG-5260	MKHHHHHHDFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPIGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTL WNGNKIIDERLIDPD
456	ATG-5266	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGACGATTTC GTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGT CCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGT GTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGC CCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAG CGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGT ACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCATCGGCA CACTGGTAATCGACGGGGAGACGCCGAACAAGCTGAACTATTTC GGACACCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGAT CACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACG AGCGCCTGATCGATCCCGACTAA

457	ATG-5266	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPIGTLVIDGETPNKLNYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTL WNGNKIIDERLIDPD
458	ATG-5267	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGACGATTTC GTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGT CCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGT GTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGC CCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAG CGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGT ACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCATCGGCA CACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCG GACACCCGTATGAAGGCATCGCCGATTTCGACGGCGAGAAGATC ACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGA GCGCCTGATCGATCCCGACTAA
459	ATG-5267	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPIGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIADFDGEKITTTGTL WNGNKIIDERLIDPD
460	ATG-5278	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGACGATTTC GTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGT CCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGT GTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGC CCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAG CGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGT ACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCATCGGCA CACTGGTAATCGACGGGGAGACGCCGAACAAGCTGAACTATTTC GGACACCCGTATGAAGGCATCGCCGATTTCGACGGCGAGAAGAT CACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACG AGCGCCTGATCGATCCCGACTAA
461	ATG-5278	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPIGTLVIDGETPNKLNYFGHPYEGIADFDGEKITTTGTL WNGNKIIDERLIDPD

[0700]

462	ATG-4794	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcct acaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactcc gatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtacccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgac
463	ATG-4794	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVID
720	HALOTAG	MAEIGTGFPFDPHYVEVLGERMHYVDVGPRDGTPVLFLHGNPTSSY VWRNIIPHVAPTHRCIAPDLIGMGKSDKPDLGYFFDDHVRFMDAFIE ALGLEEVVLVIHDWGSALGFHWAKRNPERVKGIAFMEFIRPIPTWDE WPEFARETFQAFRTTDVGRKLIIDQNVFIEGTLPMGVVRPLTEVEMD HYREPFLNPVDREPLWRFPNELPIAGEPANIVALVEEYMDWLHQSPV PKLLFWGTPGVLIPPAEAARLAKSLPNCKAVDIGPGLNLLQEDNPDLI GSEIARWLSTLEISG
721	ATG3998 [6xHis-TNFa(sol)-VS-HiBiT]	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcagatcatcttctcgaaccccgagtgacaagcctgtagcccatgttgt agcaaaccctcaagctgaggggcagctccagtggctgaaccgccgggccaatgccctcctggccaatggc gtggagctgagagataaccagctggtggtgccatcagagggcctgtacctcatctactcccaggtcctcttca agggccaaggctgcccctccacccatgtgctcctcacccacaccatcagccgcatcgccgtctcctaccaga ccaaggtcaacctcctctctgccatcaagagcccctgccagagggagaccccagaggggctgaggccaa gccctggtatgagcccatctatctgggaggggtcttccagctggagaagggtgaccgactcagcgctgaga tcaatcggcccgactatctcgactttgccgagtctgggcaggtctactttgggatcattgccctgtcgagttcag gtggtggcgggagcggtggagggagcagcggtggagtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaaga ttagctaa
722	ATG3998 [6xHis-TNFa(sol)-VS-HiBiT]	MKHHHHHHVRSSSRTPSDKPVAHVVANPQAEGQLQWLNRRANALL ANGVELRDNQLVVPSEGLYLIYSQVLFKGQGCPSTHVLLTHTISRIAV SYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRL SAEINRPDYLDFAESGQVYFGIIALSSSGGGGSGGGSSGGVSVSGWR LFKKIS.
723	ATG4002 [smTrip9(521)-15GS-단백질 G-6xHis]	ATGGgcaagatgctgttccgagtaaccatcaacagctggaaggggagctccGGTGGTGGCGG GAGCGGAGGTGGAGGctcgAGCGGTATGACGTATAAGTTAATCCTT AATGGTAAAACATTGAAAGGCGAGACAACTACTGAAGCTGTTGA TGCTGCTACTGCAGAAAAAGTCTTCAAACAATACGCTAACGACA ACGGTGTTGACGGTGAATGGACTTACGACGATGCGACGAAAACC TTTACGGTCACCGAAAAACCAGAAGTGATCGATGCGTCTGAATTA ACACCAGCCGTGACAACTTACAAACTTGTTATTAATGGTAAAACA TTGAAAGGCGAAACAACTACTGAGGCTGTTGATGCTGCTACTGCA GAGAAGGTGTTCAAACAATATGCGAATGACAACGGTGTTGACGG TGAGTGGACTTACGACGATGCGACTAAGACCTTTACAGTTACTGA AAAACCAGAAGTGATCGATGCGTCTGAGTTAACACCAGCCGTGA CAACTTACAAACTTGTTATTAATGGTAAAACATTGAAAGGCGAAA CAACTACTAAAGCAGTAGACGCAGAAACTGCGGAGAAGGCCTTC AAACAATACGCTAACGACAACGGTGTTGATGGTGTTTGGACTTAT

[0701]

		GATGATGCCACAAAAACCTTTACGGTAACTGAGCATCATCACCATCACCACTAA
724	ATG4002 [smTrip9(521)-15GS-단백질 G-6xHis]	MGKMLFRVTINSWKGSSGGGGSGGGGSSGMTYKLILNGKTLKGETTTEAVDAATAEKVFKQYANDNGVDGEWTYDDATKTFTVTEKPEVIDASELTPAVTTYKLVINGKTLKGETTTEAVDAATAEKVFKQYANDNGVDGEWTYDDATKTFTVTEKPEVIDASELTPAVTTYKLVINGKTLKGETTTKAVDAETAEKAFKQYANDNGVDGVWTYDDATKTFTVTEHHHHHHH.
725	ATG4496 SmTrip9(743)-15GS-G	atggacaagatgctgttccgagtaaccatcaacaagtggaagggagctccggtggtggcgggagcggaggtggaggctcgagcggtatgacgtataagttaatccttaatggtaaaacattgaaaggcgagacaactactgaagctgttgatgctgctactgcagaaaaagtcttcaaacaatacgctaacgacaacggtgttgacggtgaatggacttacgacgatgcgacgaaaaccttacggtcaccgaaaaaccagaagtgatcgatgcgtctgaattaacaccagccgtgacaacttacaaacttgttattaatggtaaaacattgaaaggcgaaacaactactgaggctgttgatgctgctactgcagagaaggtgttcaaacaatatgcgaatgacaacggtgttgacggtgagtggacttacgacgatgcgactaagacctttacagttactgaaaaaccagaagtgatcgatgcgtctgagttaacaccagccgtgacaacttacaaacttgttattaatggtaaaacattgaaaggcgaaacaactactaaagcagtagacgcagaaactgcggagaaggccttcaaacaatacgctaacgacaacggtgttgatggtgtttggacttatgatgatgccacaaaaacctttacggtaactgagcatcatcaccatcaccac
726	ATG4496 SmTrip9(743)-15GS-G	MDKMLFRVTINKWKGSSGGGGSGGGGSSGMTYKLILNGKTLKGETTTEAVDAATAEKVFKQYANDNGVDGEWTYDDATKTFTVTEKPEVIDASELTPAVTTYKLVINGKTLKGETTTEAVDAATAEKVFKQYANDNGVDGEWTYDDATKTFTVTEKPEVIDASELTPAVTTYKLVINGKTLKGETTTKAVDAETAEKAFKQYANDNGVDGVWTYDDATKTFTVTEHHHHHH
727	ATG4558 SmTrip9(759)-15GS-G	atggacaagctcctgttcacggtaaccatcgagaagtataaggggagctccggtggtggcgggagcggagggtggaggctcgagcggtatgacgtataagttaatccttaatggtaaaacattgaaaggcgagacaactactgaagctgttgatgctgctactgcagaaaaagtcttcaaacaatacgctaacgacaacggtgttgacggtgaatggacttacgacgatgcgacgaaaaccttacggtcaccgaaaaaccagaagtgatcgatgcgtctgaattaacaccagccgtgacaacttacaaacttgttattaatggtaaaacattgaaaggcgaaacaactactgaggctgttgatgctgctactgcagagaaggtgttcaaacaatatgcgaatgacaacggtgttgacggtgagtggacttacgacgatgcgactaagacctttacagttactgaaaaaccagaagtgatcgatgcgtctgagttaacaccagccgtgacaacttacaaacttgttattaatggtaaaacattgaaaggcgaaacaactactaaagcagtagacgcagaaactgcggagaaggccttcaaacaatacgctaacgacaacggtgttgatggtgtttggacttatgatgatgccacaaaaacctttacggtaactgagcatcatcaccatcaccac
728	ATG4558 SmTrip9(759)-15GS-G	MDKLLFTVTIEKYKGSSGGGGSGGGGSSGMTYKLILNGKTLKGETTTEAVDAATAEKVFKQYANDNGVDGEWTYDDATKTFTVTEKPEVIDASELTPAVTTYKLVINGKTLKGETTTEAVDAATAEKVFKQYANDNGVDGEWTYDDATKTFTVTEKPEVIDASELTPAVTTYKLVINGKTLKGETTTKAVDAETAEKAFKQYANDNGVDGVWTYDDATKTFTVTEHHHHHH

[0702]

729	ATG4551 SmTrip9(760)-15GS-G	atgaagaagatgctgttccgagtaaccatccagaagtggaagggagctccggtggtggcgggagcggaggtggaggctcgagcggtatgacgtataagttaatccttaatggtaaaacattgaaaggcgagacaactactgaagctgttgatgctgctactgcagaaaaagtcttcaaacaatacgctaacgacaacggtgttgacggtgaatggacttacgacgatgcgacgaaaaccttacggtcaccgaaaaaccagaagtgatcgatgcgtctgaattaaccaccagccgtgacaacttacaaacttgttattaatggtaaaacattgaaaggcgaaacaactactgaggctgttgatgctgctactgcagagaaggtgttcaaacaatatgcgaatgacaacggtgttgacggtgagtggacttacgacgatgcgactaagacctttacagttactgaaaaaccagaagtgatcgatgcgtctgagttaacaccagccgtgacaacttacaaacttgttattaatggtaaaacattgaaaggcgaaacaactactaaagcagtagacgcagaaactgcggagaaggccttcaaacaatacgctaacgacaacggtgttgatggtgtttggacttatgatgatgccacaaaaacctttacggtaactgagcatcatcaccatcaccac
730	ATG4551 SmTrip9(760)-15GS-G	MKKMLFRVTIQKWKGSSGGGGSGGGGSSGMTYKLILNGKTLKGETTTEAVDAATAEKVFKQYANDNGVDGEWTYDDATKTFTVTEKPEVIDASELTPAVTTYKLVINGKTLKGETTTEAVDAATAEKVFKQYANDNGVDGEWTYDDATKTFTVTEKPEVIDASELTPAVTTYKLVINGKTLKGETTTKAVDAETAEKAFKQYANDNGVDGVWTYDDATKTFTVTEHHHHHH

[0703]

표 3

예시적인 펩타이드 서열.

펩타이드 ID	서열번호	서열
521 (SmTrip9 Pep521)	16	GKMLFRVTINSWK
289 (SmTrip10 Pep289; VSHiBiT)	17	VSVSGWRLFKKIS
691 (SmTrip10 Pep691; HW-0977)	18	VSGWRLFRRIS
692 (SmTrip10 Pep692; HW-1053)	19	VSVSGWRLFRRIS
693 (SmTrip9 Pep693; HW-0984 (설포SE-PEG3); HW-1042 (설포SE-PEG6))	20	GRMLFRVTINSWR
743 (SmTrip9 Pep743)	21	GKMLFRVTINKWK
759 (SmTrip9 Pep759)	22	DKLLFTVTIEKYK
760 (SmTrip9 Pep760)	23	KKMLFRVTIQKWK
895 (SmTrip9 Pep895; HW-1010 (설포SE-PEG3); HW-1043 (설포SE-PEG6))	24	GRLLFVVVIERYR
929 (SmTrip9 Pep929; HW-1055 (설포SE-PEG3); HW-1052 (설포SE-PEG6))	25	RRMLFRVTIQRWR

[0704]

937 (SmTrip9 Pep937; HW-0987)	26	VSGWRLFRRISC
938 (SmTrip9 Pep938; HW-0992 (TAMRA); HW-1050 (SA))	27	GRMLFRVTINSWRC
86	464	VSGWRLFKKIS
229	465	VSGWRLFKKI
543	466	WNGNKIIDERLITPD
544	467	KKITTTGTLWNGR
545	468	RPYEGIAVFDGK
591	469	GKMLFRVTIWKVSVSGWRLFKKIS
592	470	GKMLFRVTIWKVSGWRLFKKIS
593	471	GSMKFRVTINSWKVSVSGWRLFKKIS
594	472	GSMKFRVTINSWKVSGWRLFKKIS
595	473	GSMKFRVTINSWKNVTGYRLFKKISN
596	474	GSMKFRVTINSWKVTGYRLFEKIS
597	475	GSMKFRVTIWKVSVSGWRLFKKIS
598	476	GSMKFRVTIWKVSGWRLFKKIS
599	477	GRMLFRVTINSWKVSVSGWRLFKKIS
600	478	GRMLFRVTINSWKVSGWRLFKKIS
601	479	GRMLFRVTIWKVSVSGWRLFKKIS
602	480	GRMLFRVTIWKVSGWRLFKKIS
603	481	GSMLFRVTINSVSVSGWRLFKKIS
604	482	GSMLFKVTINSVSGWRLFKKIS
605	483	GSMLFQVTINSVSGWRLFKKIS
606	484	GSMLFEVTINSVSGWRLFKKIS
607	485	GSMLFNVTINSVSGWRLFKKIS
608	486	GRPYEGIAVFDGKKITTTGTL
609	487	GSMKFRVTINSWKVTGYRLFEKES
610	488	GSMKFRVTINSWKVEGYRLFEKIS
611	489	KKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
612	490	WNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINS
671	491	GKMLFRVTIQKWK
668	492	GKMLFRVTIGKWK
727	493	GKMLFRVTIGRWK

[0705]

669	494	GKMLFRVTIGNWK
674	495	GKMLFRVTIQNWK
702	496	GKMLFRVTIDKWK
703	497	GKMLFRVTIEKWK
705	498	EKMLFRVTIESWK
724	499	EKLLFRVTIESWK
725	500	EKLLFRVTIESYK
730	501	GKMLFRVTIERWK
731	502	GKMLFRVTIDRWK
738	503	DKMLFRVTIQKWK
739	504	DKMLFRVTIGKWK
848	505	DKMLFRVTIGRWK
740	506	DKMLFRVTIGNWK
741	507	DKMLFRVTIQNWK
732	508	DKMLFRVTIDKWK
742	509	DKMLFRVTIEKWK
735	510	DKMLFRVTIERWK
733	511	DKMLFRVTIDRWK
798	512	RPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPD
849	513	EKMLFRVTIQKWK
708	514	EKMLFRVTIGKWK
709	515	EKMLFRVTIGRWK
775	516	DKMLFTVTIQKVSGWRLFKKIS
788	517	DKLLFTVTIEKVSGWRLFKKIS
789	518	DKLLFTVTIEKWKVSGWRLFKKIS
790	519	DKLLFTVTIEKYKVSGWRLFKKIS
792	520	DKLLFTVTIEKYKVSVSGWRLFKKIS
795	521	KKMLFRVTIQKVSGWRLFKKIS
797	522	KKMLFRVTIQKWKVSVSGWRLFKKIS
796	523	KKMLFRVTIQKWKVSGWRLFKKIS
804	524	DKLLFTVTIGKVSGWRLFKKIS
805	525	DKLLFTVTIGKYKVSGWRLFKKIS
806	526	DKLLFTVTIGKYKVSVSGWRLFKKIS
807	527	DKLLFTVTIGKWKVSVSGWRLFKKIS

[0706]

[0707]

808	528	DKLLFTVTIQKVSGWRLFKKIS
813	529	KKMLFTVTIQKVSGWRLFKKIS
816	530	KKLLFRVTIQKVSGWRLFKKIS
825	531	DKLLFTVTIEKVSGWRLFKKI
826	532	DKLLFTVTIEKYKVSVSGWRLFKKI
827	533	DRLLFTVTIERVSGWRLFKKIS
831	534	EKLLFTVTIEKVSGWRLFKKIS
832	535	KKLLFTVTIGKVSGWRLFKKIS
833	536	GSMRFRVTINSWRVTGYRLFERES
834	537	GSMKFRVTINSVTGYRLFEKES
844	538	KKITTTGTLWNGNKIID
845	539	ERLITPDGSMLFRVTINSVSGWRLFKKIS
846	540	GRPYEGIAVDFGKKITTTGTLWNGNKIIDE RLITPDGSMLFRVTINSVSGWRLFKKIS
847	541	GVTPNKLNYFGRPYEGIAVDFGKKITTTGT LWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSVSG WRLFKKIS
850	542	EKMLFRVTIGNWK
851	543	EKMLFRVTIQNWK
706	544	EKMLFRVTIDKWK
707	545	EKMLFRVTIEKWK
737	546	EKMLFRVTIERWK
736	547	EKMLFRVTIDRWK
852	548	KKMLFRVTIGKWK
853	549	KKMLFRVTIGRWK
854	550	KKMLFRVTIGNWK
855	551	KKMLFRVTIQNWK
856	552	KKMLFRVTIDKWK
857	553	KKMLFRVTIEKWK
858	554	KKMLFRVTIERWK
859	555	KKMLFRVTIDRWK
860	556	RKMLFRVTIQKWK
861	557	RKMLFRVTIGKWK
862	558	RKMLFRVTIGRWK
863	559	RKMLFRVTIGNWK
864	560	RKMLFRVTIQNWK

[0708]

865	561	RKMLFRVTIDKWK
866	562	RKMLFRVTIEKWK
867	563	RKMLFRVTIERWK
868	564	RKMLFRVTIDRWK
656	565	EQMLFRVTINSWK
869	566	SRMLFRVTINSWK
533	567	GEMLFRVTINSWK
690	568	GKMKFRVTINSWK
678	569	GKMLFRVKINSWK
679	570	GKMLFRVRINSWK
681	571	GKMLFRVDINSWK
663	572	GKMLFRVTIDSWK
714	573	EKMLFKVTIQKWK
870	574	EKMLFTVTIQKWK
871	575	EKMLFKVTIDKWK
872	576	EKMLFTVTIDKWK
873	577	EKMLFKVTIGRWK
744	578	DKMLFKVTIQKWK
745	579	DKMLFTVTIQKWK
874	580	DKMLFKVTIDKWK
875	581	DKMLFTVTIDKWK
876	582	GKMLFKVTIEKWK
877	583	GKMLFTVTIEKWK
748	584	DKMLFKVTIGKWK
749	585	DKMLFTVTIGKWK
878	586	DKMLFKVTIGNWK
879	587	DKMLFKVTIQNWK
781	588	GKMLFKVTINKWK
782	589	GKMLFTVTINKWK
752	590	DKMLFKVTIEKWK
753	591	DKMLFTVTIEKWK
750	592	DKLLFKVTIGKWK
786	593	DKMLFTVTINKWK
756	594	DKLLFTVTIQKWK
757	595	DKLLFTVTIQKYK

758	596	DKLLFTVTIEKWK
793	597	DKLLFTVTIGKWK
794	598	DKLLFTVTIGKYK
799	599	DKLLFTVTINKWK
800	600	DKLLFTVTINKYK
780	601	GKMLFRVTINS
765	602	DKMLFTVTIQK
779	603	DKMLFKVTIQK
820	604	DKLLFTVTIGK
819	605	DKMLFTVTIGK
822	606	DKMLFTVTIEK
821	607	DKLLFTVTIEK
627	608	*DKMLFRVTINSWK
628	609	*EKMLFRVTINSWK
629	610	*RKMLFRVTINSWK
630	611	*KKMLFRVTINSWK
631	612	*HKMLFRVTINSWK
632	613	*GLMLFRVTINSWK
633	614	*GQMLFRVTINSWK
634	615	*GTMLFRVTINSWK
635	616	*GKLLFRVTINSWK
636	617	*GKMLFKVTINSWK
637	618	*GKMLFRVTIQSWK
638	619	*GKMLFRVTIDSWK
639	620	*GKMLFRVTIGSWK
640	621	*GKMLFRVTINTWK
641	622	*GKMLFRVTINNWK
642	623	*GKMLFRVTINQWK
643	624	*GKMLFRVTINPWK
644	625	*GKMLFRVTINKWK
645	626	*GKMLFRVTINSWQ
646	627	*GKMLFRVTINSWN
647	628	*GKMLFRVTINSWT
648	629	*GKMLFRVTINSWH
649	630	*GKMLFRVTINSWP

[0709]

650	631	*GKMLFRVTINSWR
677	632	GKMKFRVTIDSWK
680	633	GKMLFRVEINSWK
682	634	GKMLFRVQINSWK
683	635	GKMKFRVKINSWK
684	636	GKMKFRVRINSWK
685	637	GKMKFRVEINSWK
686	638	GKMKFRVDINSWK
687	639	GKMKFRVQINSWK
688	640	GKMKFRVNINSWK
689	641	GKMKFRVSINSWK
613	642	GKMLFRVNINSWK
614	643	GKMLFRVSINSWK
615	644	GKMLFRVWINSWK
616	645	GKMSFRVTINSWK
617	646	GKMWFRVTINSWK
618	647	GKMNFRVTINSWK
619	648	GSMLFRVTINSYK
620	649	GKMLFRVTINSYK
621	650	GKMLFRVTIKSWK
622	651	GKMLFRVTIESWK
716	652	GKMKFRVTIQSWK
717	653	GKMKFRVTIESWK
718	654	GKMKFRVTIKSWK
719	655	GKMKFRVTIRSWK
651	656	RLMLFRVTINSWK
652	657	RQMLFRVTINSWK
653	658	KLMLFRVTINSWK
654	659	KQMLFRVTINSWK
655	660	ELMLFRVTINSWK
657	661	DLMLFRVTINSWK
658	662	DQMLFRVTINSWK
659	663	DKMLFRVTINSWK
660	664	EKMLFRVTINSWK
661	665	RKMLFRVTINSWK

[0710]

662	666	KKMLFRVTINSWK
665	667	GKMLFRVTIGSWK
667	668	GKMLFRVTINKWK
670	669	GKMLFRVTISKWK
671	670	GKMLFRVTIQKWK
672	671	GKMLFRVTITKWK
673	672	GKMLFRVTIKKWK
675	673	GKMLFKVTINSWK
676	674	RLMLFRVTIGKWK
701	675	GKMLFRVTINRWK
710	676	EKMLFTVTIGKWK
711	677	EKLLFTVTIGKWK
712	678	EKMLFTVTIGRWK
720	679	EKMLFTVTIEKWK
722	680	DKMLFRVTIESWK
726	681	EKLLFRVTIGKYK
746	682	DKLLFKVTIQKWK
747	683	DKLLFKVTIQKYK
751	684	DKLLFKVTIGKYK
754	685	DKLLFKVTIEKWK
755	686	DKLLFKVTIEKYK
761	687	KKLLFRVTIQKWK
762	688	DRMLFRVTIQRWR
766	689	ERMLFRVTIGRWR
768	690	GRMLFRVTINRWR
770	691	DRMLFRVTIERWR
783	692	DKMLFKVTIQKYK
784	693	DKMLFRVTINKWK
785	694	DKMLFKVTIEKYK
787	695	DKMLFKVTINKWK
693	696	GRMLFRVTINSWR
895	697	GRLLFVVVIERYR
937	698	VSGWRLFRRISC
938	699	GRMLFRVTINSWRC
939	700	GRLLFTVTIERYRC

[0711]

840	701	GKLLFVVVIEKYK
900	702	GKLLFVTIEKVSGWRLFKKIS
*말단 비차단		

[0712]

표 4

예시적인 루시퍼라제 염기 서열.

펩타이드 ID	서열번호	서열
LgTrip 3546 – WT 가닥 9 – HiBiT	703	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENA LKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVID**GVTPNK LNYFGRPYEGIAVFDG**KKITTTGTL**WNGNKIIDERLITPD**GSMLFRVTINS**VSG WRLFKKIS**
LgTrip 3546 – WT 가닥 9 – SmBiT	704	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENA LKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVID**GVTPNK LNYFGRPYEGIAVFDG**KKITTTGTL**WNGNKIIDERLITPD**GSMLFRVTINS**VTG YRLFEEIL**
LgTrip 3546 (1-5)	705	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENA LKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVID
LgTrip 3546 (1-6)	706	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENA LKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVID**GVTPNK LNYFGRPYEGIAVFDG**
LgTrip 3546 (1-7)	707	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENA LKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVID**GVTPNK LNYFGRPYEGIAVFDG**KKITTTGTL
LgTrip 3546 (1-8)	708	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENA LKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVID**GVTPNK LNYFGRPYEGIAVFDG**KKITTTGTL**WNGNKIIDERLITPD**
LgTrip 3546 (가닥 6-8) – WT 가닥 9 – HiBiT	709	**GVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDG**KKITTTGTL**WNGNKIIDERLITPD**GSMLFRV TINS**VSGWRLFKKIS**
LgTrip 3546 (가닥 7-8) – WT 가닥 9 – HiBiT	710	KKITTTGTL**WNGNKIIDERLITPD**GSMLFRVTINS**VSGWRLFKKIS**
LgTrip 3546 (가닥 8) –	711	**WNGNKIIDERLITPD**GSMLFRVTINS**VSGWRLFKKIS**

[0713]

WT 가닥 9 – HiBiT		
WT 가닥 9 – HiBiT	712	GSMLFRVTINS**VSGWRLFKKIS**
LgTrip 3546 (가닥 6-8) – WT 가닥 9 – SmBiT	713	**GVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDG**KKITTTGTL**WNGNKIIDERLITPD**GSMLFRV TINS**VTGYRLFEEIL**
LgTrip 3546 (가닥 7-8) – WT 가닥 9 – SmBiT	714	KKITTTGTL**WNGNKIIDERLITPD**GSMLFRVTINS**VTGYRLFEEIL**
LgTrip 3546 (가닥 8) – WT 가닥 9 – SmBiT	715	**WNGNKIIDERLITPD**GSMLFRVTINS**VTGYRLFEEIL**
WT 가닥 9 – SmBiT	716	GSMLFRVTINS**VTGYRLFEEIL**
β6-유사	717	**GVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDG**
β7-유사	718	KKITTTGTL
β8-유사	719	**WNGNKIIDERLITPD**
ATG3998 [6xHis-TNFa(sol)-VS-HiBiT]	721	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcagatcatcttctcgaaccccgagtgacaagcctgtagcccatgttgtagcaaaccctc aagctgaggggcagctccagtggctgaaccgccgggccaatgccctcctggccaatggcgtggagctgagagataaccag ctggtggtgccatcagagggcctgtacctcatctactcccaggtcctcttcaagggccaaggctgcccctccacccatgtgctc ctcacccacaccatcagccgcatcgccgtctcctaccagaccaaggtcaacctcctctctgccatcaagagcccctgccaga gggagaccccagaggggctgaggccaagccctggtatgagcccatctatctgggaggggtcttccagctggagaagggt gaccgactcagcgctgagatcaatcggcccgactatctcgactttgccgagtctgggcaggtctactttgggatcattgccctgt cgagttcaggtggtggcgggagcggtggagggagcagcggtggagtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagatt agctaa
ATG3998 [6xHis-TNFa(sol)-VS-HiBiT]	722	MKHHHHHHVRSSSRTPSDKPVAHVVANPQAEGQLQWLNRRANALLANGVEL RDNQLVVPSEGLYLIYSQVLFKGQGCPSTHVLLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIK SPCQRETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYF GIIALSSSGGGGSGGGSSGGVSVSGWRLFKKIS.
ATG4002 [smTrip9(521)-15GS-단백질 G-6xHis]	723	ATGGgcaagatgctgttccgagtaaccatcaacagctggaaggggagctccGGTGGTGGCGGGAGCGG AGGTGGAGGctcgAGCGGTATGACGTATAAGTTAATCCTTAATGGTAAAACAT TGAAAGGCGAGACAACTACTGAAGCTGTTGATGCTGCTACTGCAGAAAAAG TCTTCAAACAATACGCTAACGACAACGGTGTTGACGGTGAATGGACTTACG ACGATGCGACGAAAACCTTTACGGTCACCGAAAAACCAGAAGTGATCGATG CGTCTGAATTAACACCAGCCGTGACAACTTACAAACTTGTTATTAATGGTAA AACATTGAAAGGCGAAACAACTACTGAGGCTGTTGATGCTGCTACTGCAGA GAAGGTGTTCAAACAATATGCGAATGACAACGGTGTTGACGGTGAGTGGAC TTACGACGATGCGACTAAGACCTTTACAGTTACTGAAAAACCAGAAGTGAT CGATGCGTCTGAGTTAACACCAGCCGTGACAACTTACAAACTTGTTATTAAT GGTAAAACATTGAAAGGCGAAACAACTACTAAAGCAGTAGACGCAGAAAC TGCGGAGAAGGCCTTCAAACAATACGCTAACGACAACGGTGTTGATGGTGT

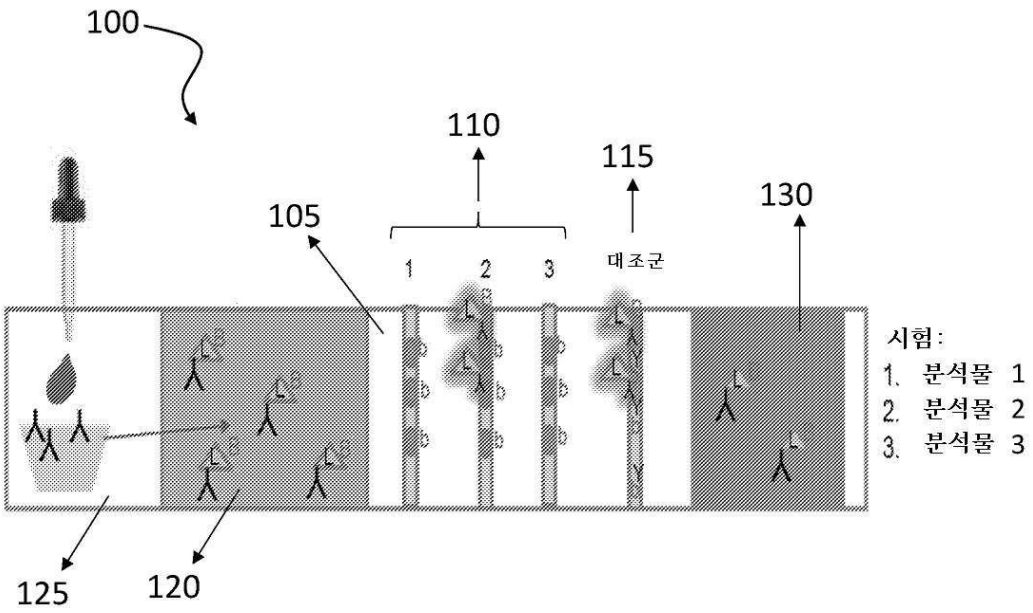
[0714]

		TTGGACTTATGATGATGCCACAAAAACCTTTACGGTAACTGAGCATCATCAC CATCACCACTAA
ATG4002 [smTrip9(521)-15GS-단백질 G-6xHis]	724	MGKMLFRVTINSWKGSSGGGGSGGGGSSGMTYKLILNGKTLKGETTTEAVDA ATAEKVFKQYANDNGVDGEWTYDDATKTFTVTEKPEVIDASELTPAVTTYKL VINGKTLKGETTTEAVDAATAEKVFKQYANDNGVDGEWTYDDATKTFTVTEK PEVIDASELTPAVTTYKLVINGKTLKGETTTKAVDAETAEKAFKQYANDNGVD GVWTYDDATKTFTVTEHHHHHH.

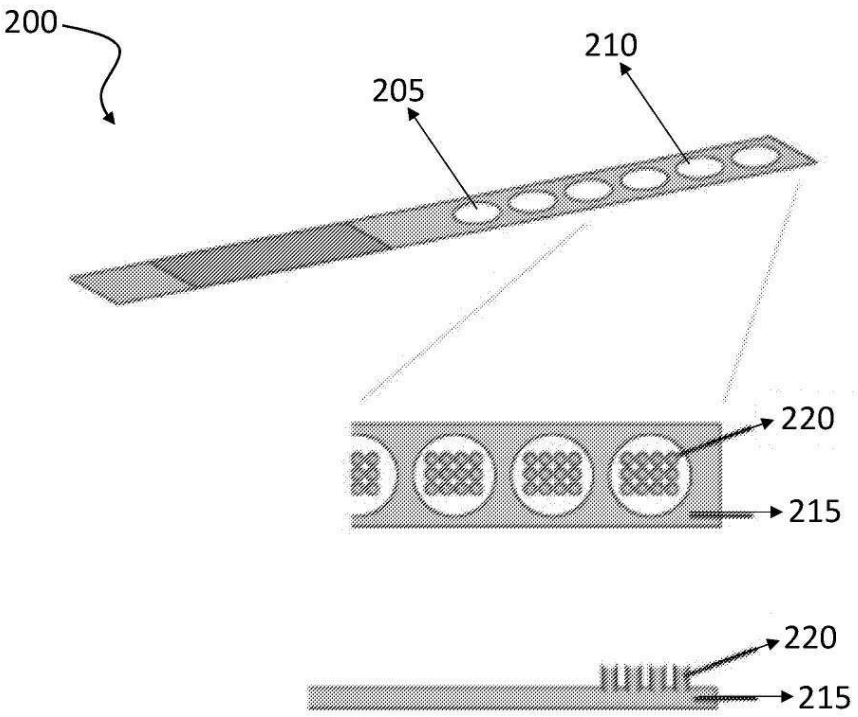
[0715]

도면

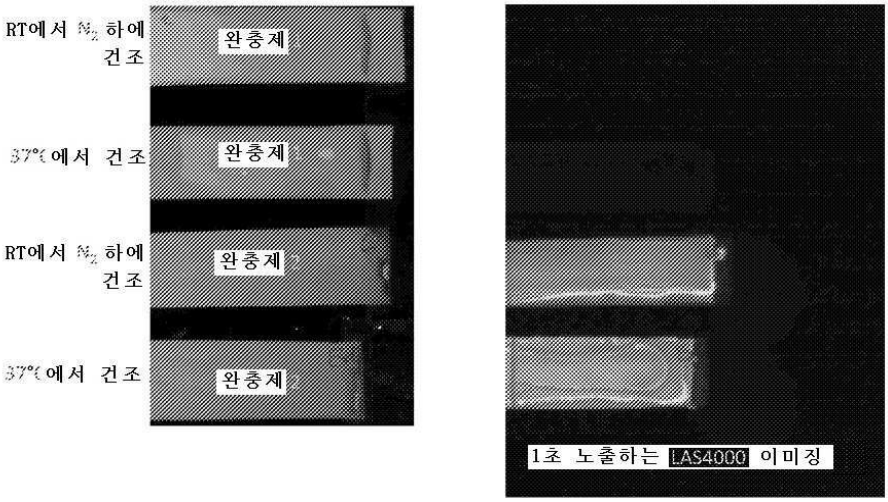
도면1


100
110
115
130
105
1
2
3
대조군
시험:
1. 분석물 1
2. 분석물 2
3. 분석물 3
125
120

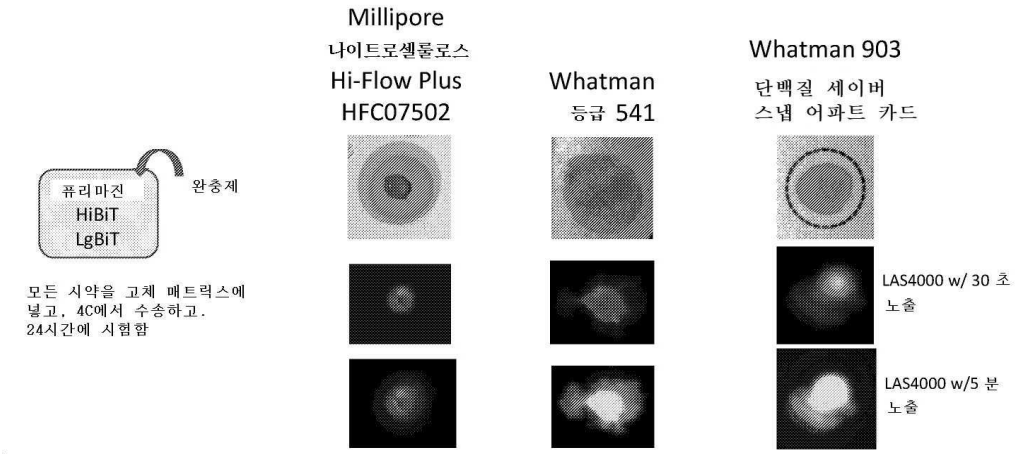
도면2


200
210
205
220
215
220
215

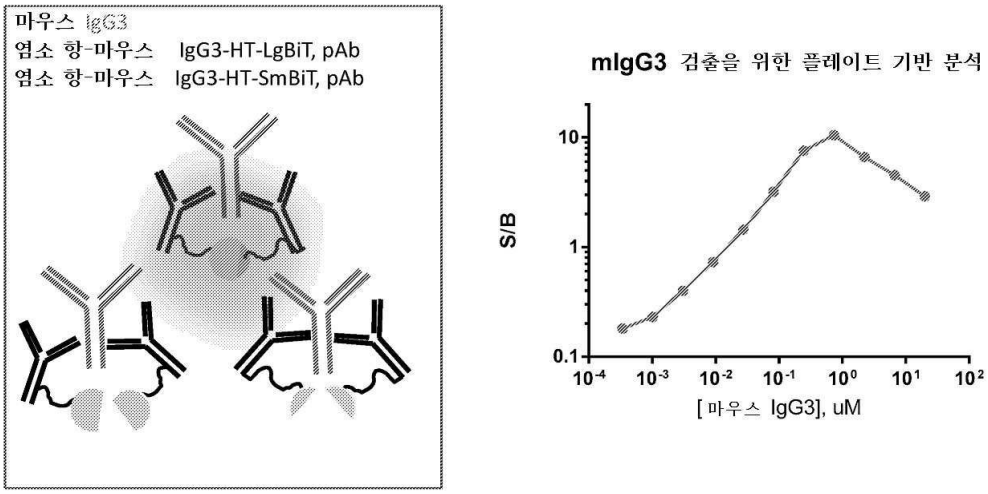
도면3


RT에서 ½ 하에 건조
완충제
37℃에서 건조
완충제
RT에서 ½ 하에 건조
완충제
37℃에서 건조
완충제
1초 노출하는 LAS4000 이미징

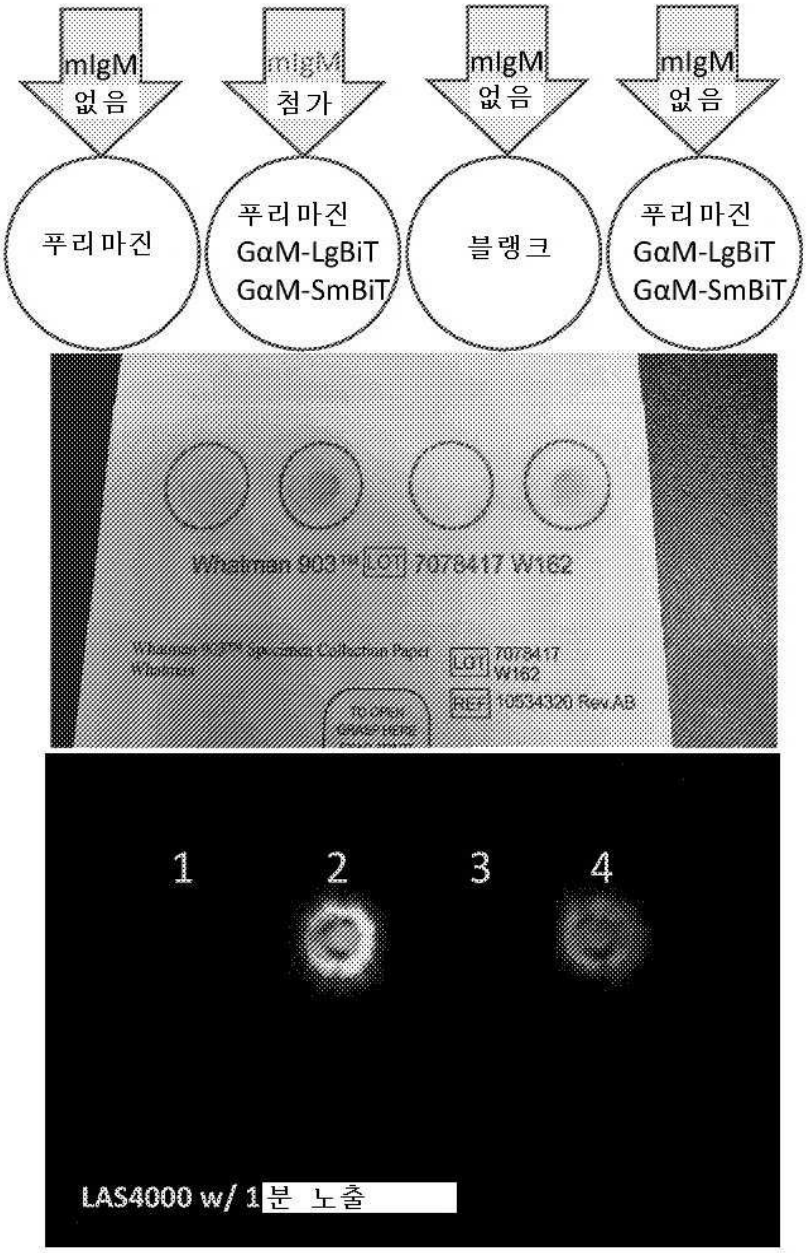
도면4


퓨리마진
HiBiT
LgBiT
완충제
모든 시약을 고체 매트릭스에 넣고, 4C에서 수송하고. 24시간에 시험함
Millipore
나이트로셀룰로스
Hi-Flow Plus
HFC07502
Whatman
등급 541
Whatman 903
단백질 세이버
스냅 어파트 카드
LAS4000 w/ 30 초 노출
LAS4000 w/5 분 노출

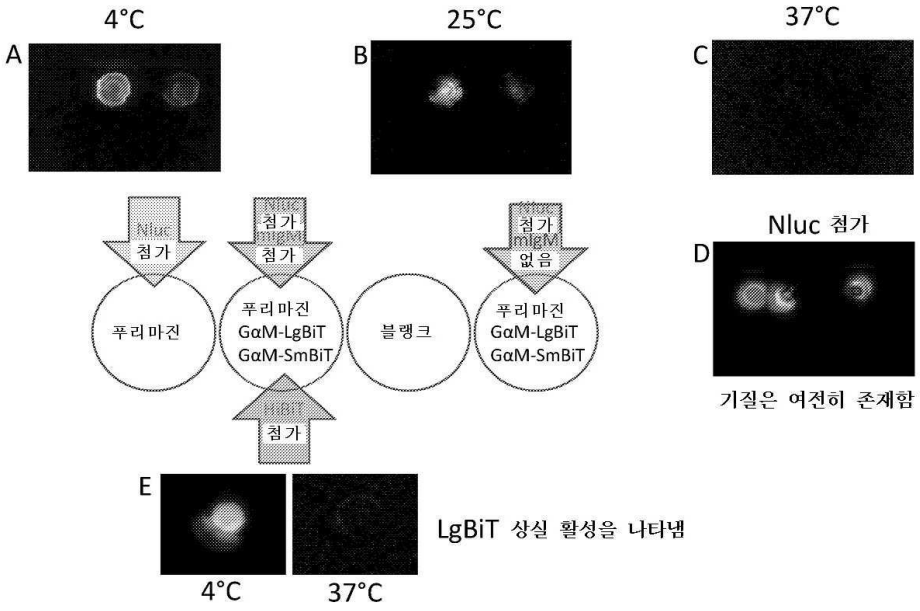
도면5


마우스 IgG3
염소 항-마우스 IgG3-HT-LgBiT, pAb
염소 항-마우스 IgG3-HT-SmBiT, pAb
mIgG3 검출을 위한 플레이트 기반 분석
S/B
10
1
0.1
10-4
10-3
10-2
10-1
100
101
102
[마우스 IgG3], uM

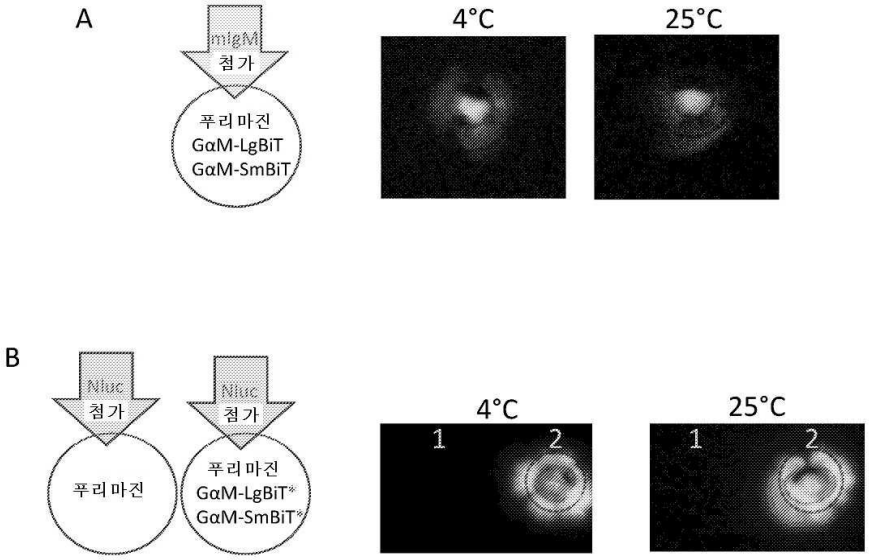
도면6


mIgM
없음
mIgM
첨가
mIgM
없음
mIgM
없음
푸리마진
푸리마진
GαM-LgBiT
GαM-SmBiT
블랭크
푸리마진
GαM-LgBiT
GαM-SmBiT
Whatman 903™ LOT 7078417 W162
LOT 7078417
W162
REF 10534320 Rev.AB
1
2
3
4
LAS4000 w/ 1분 노출

도면7

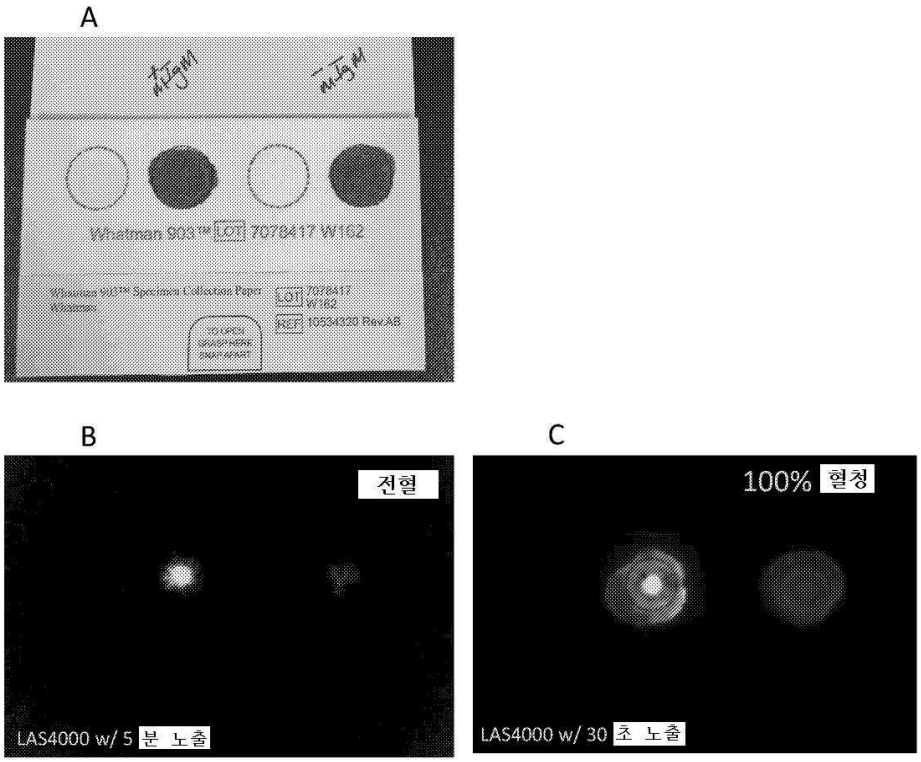


도면8

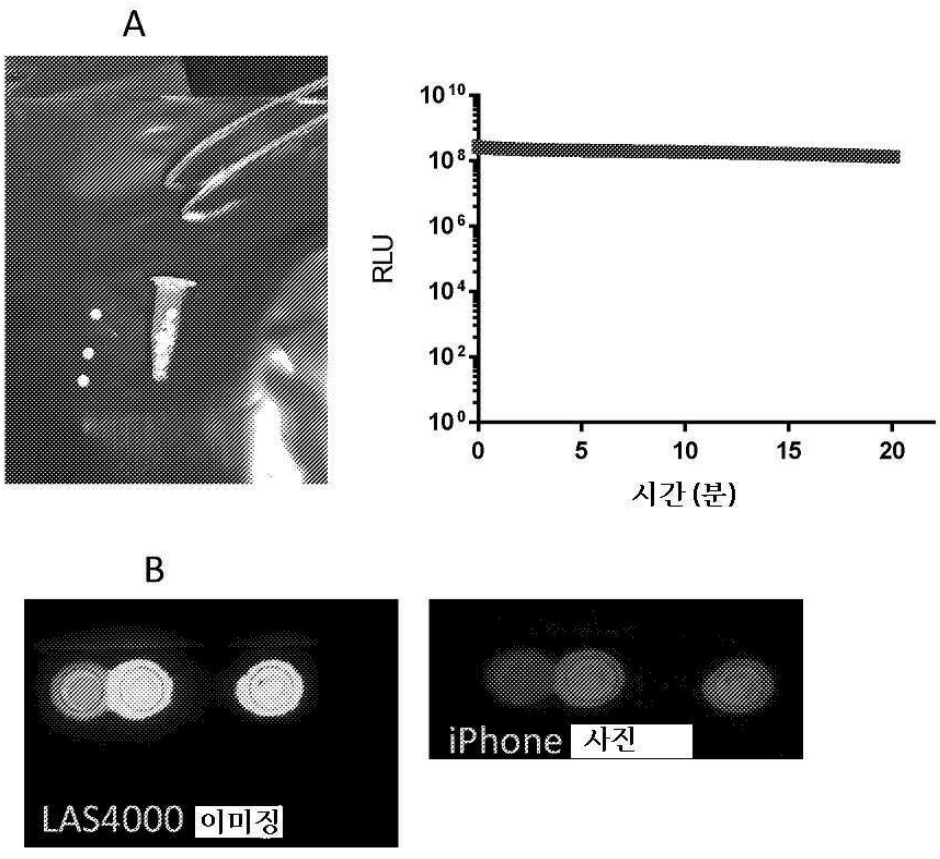


* 접합 완충제 : 20mM Na_3PO_4, 5% w/v BSA, 0.25% v/vtween20, 10% w/v 수크로스

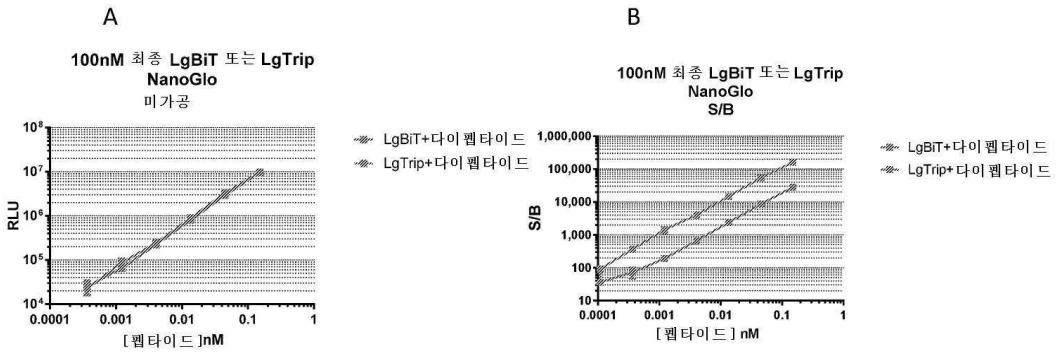
도면9


A
Whatman 903™ LOT 7070417 W162
B
전혈
LAS4000 w/ 5 분 노출
C
100% 혈청
LAS4000 w/ 30 초 노출

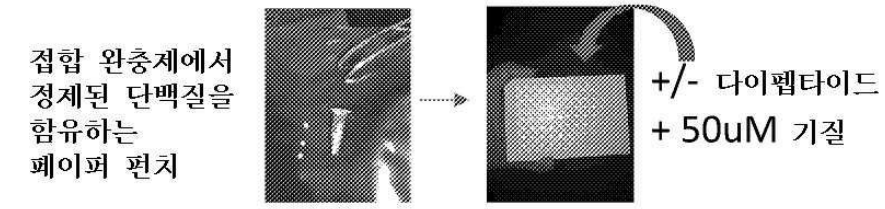
도면10

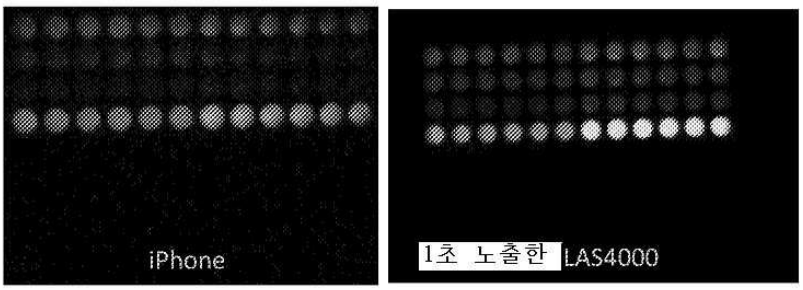

A
RLU
10^{10}
10^{8}
10^{6}
10^{4}
10^{2}
10^{0}
0
5
10
15
20
시간 (분)
B
LAS4000 이미징
iPhone 사진

도면11



도면12

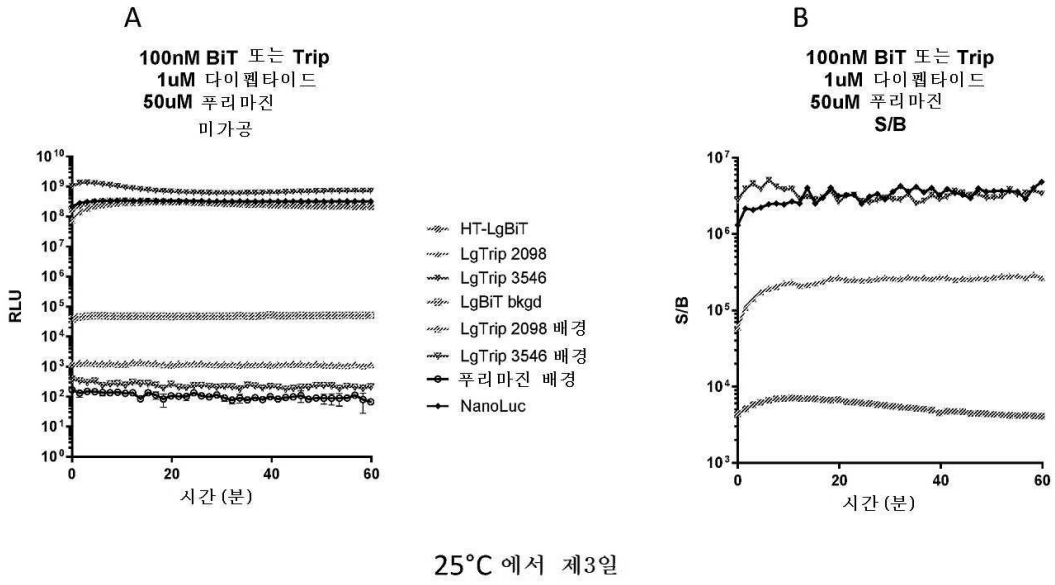




LAS4000 이미징 배경 신호-5분 노출

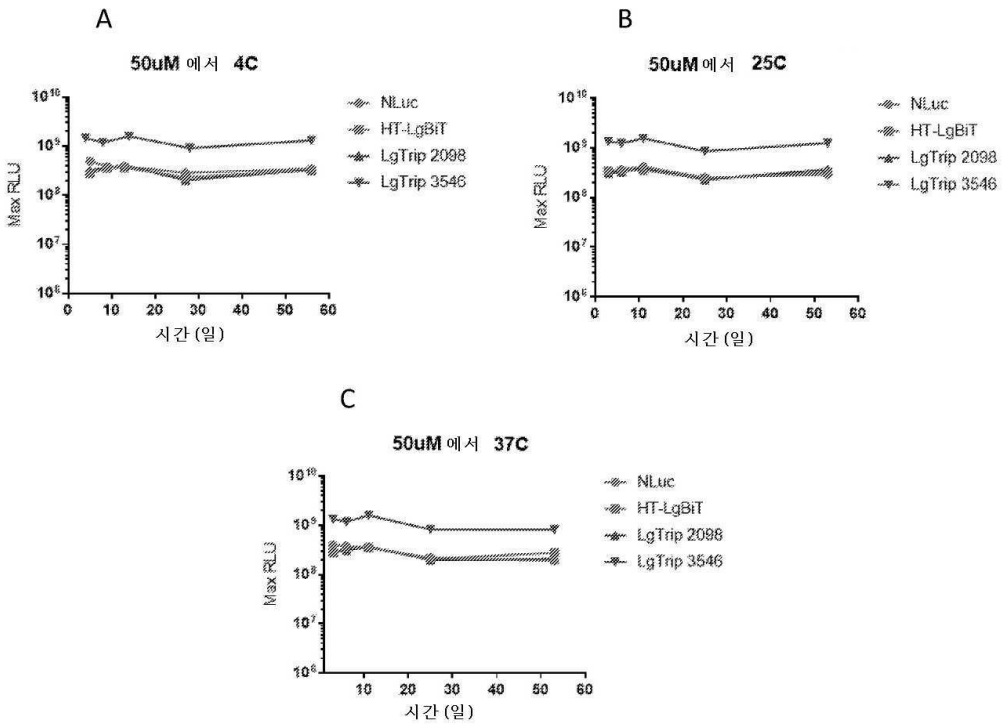


도면13

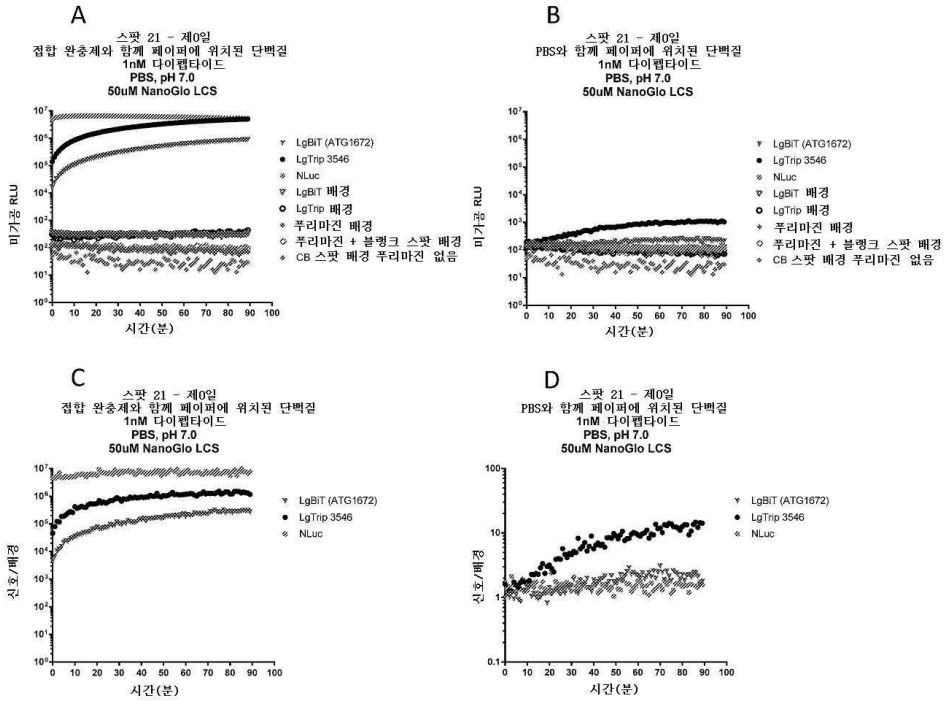


25°C 에서 제3일

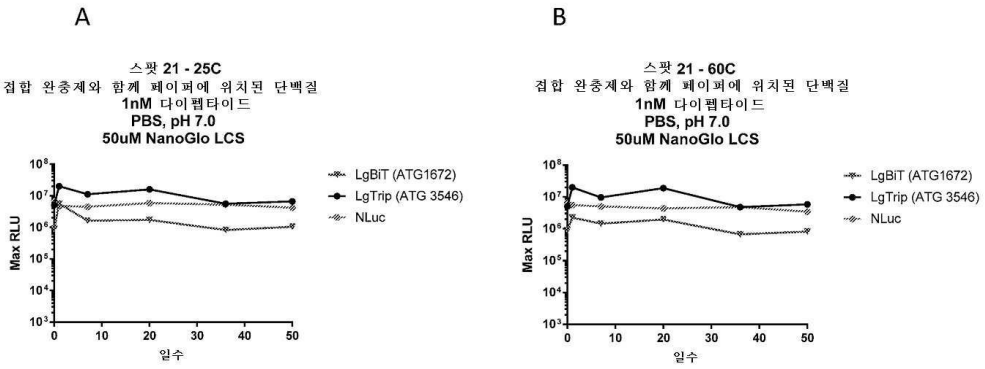
도면14



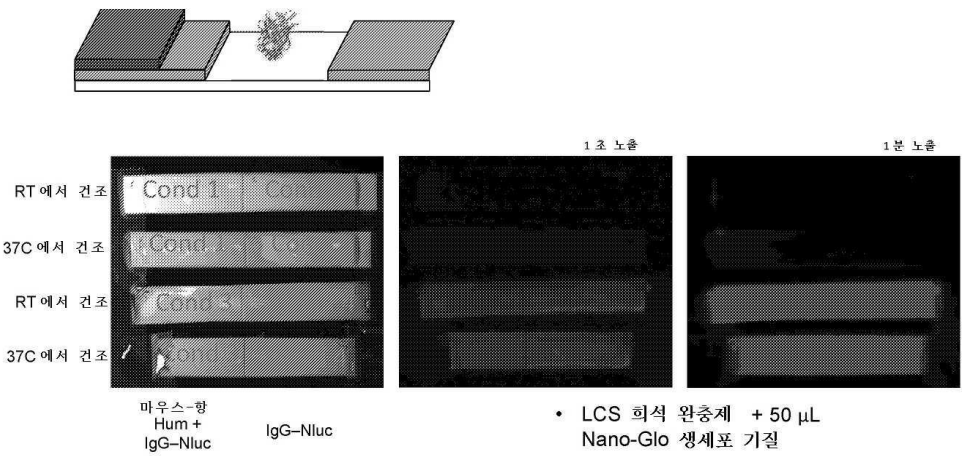
도면15



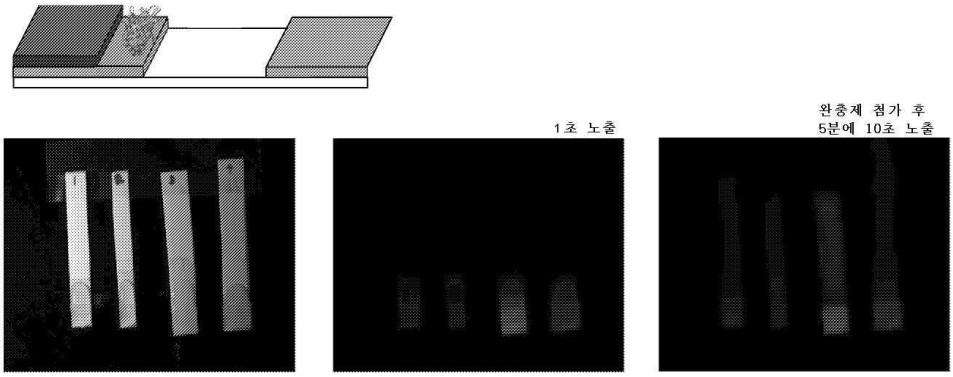
도면16



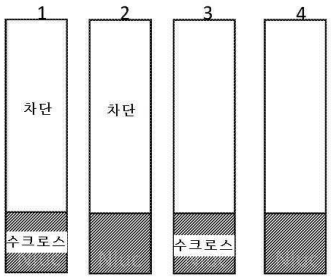
도면17



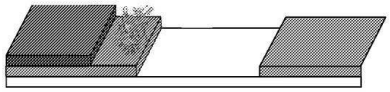
도면18

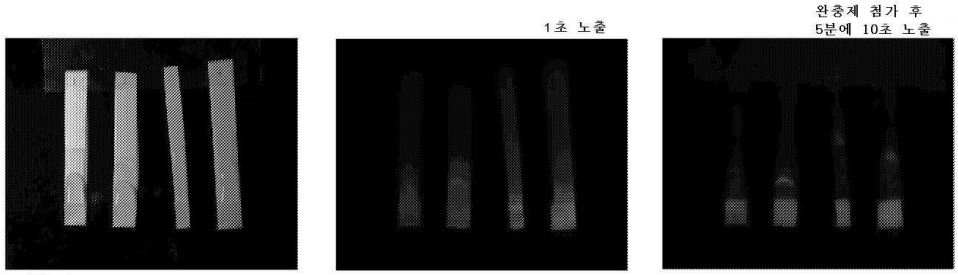


완충제 1: 20x SSC, 1% BSA, pH 7.0 + 10 μM LCS



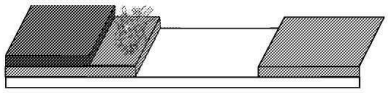
도면19

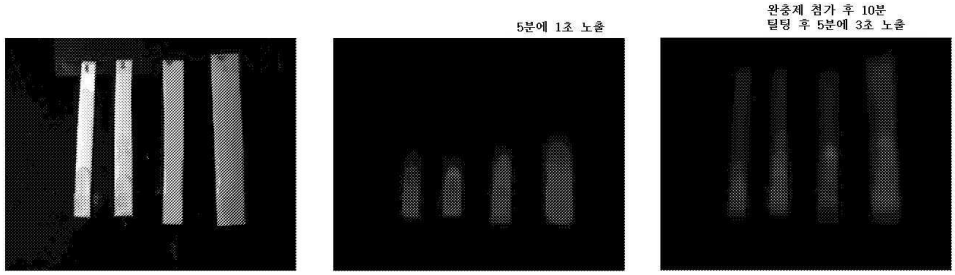




완충제 2: 0.01 M PBS, 1% BSA, pH 7.0 + 10 μM LCS

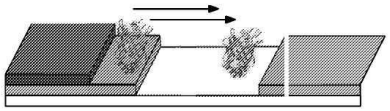
도면20



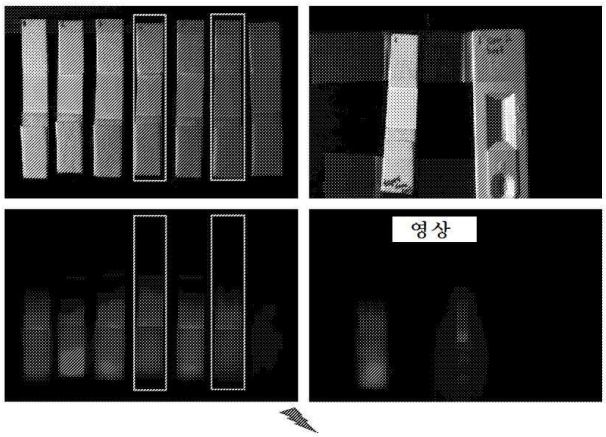


완충제 3: 5x LCS 희석
완충제 + 5x LCS-PBS 중 1X로 희석

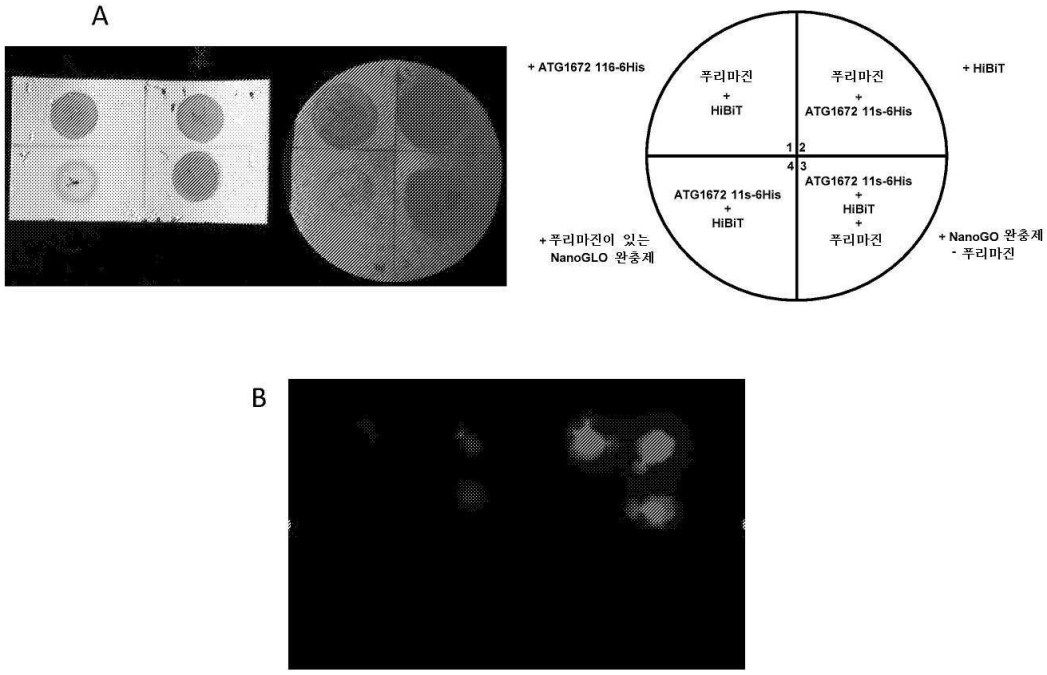
도면21



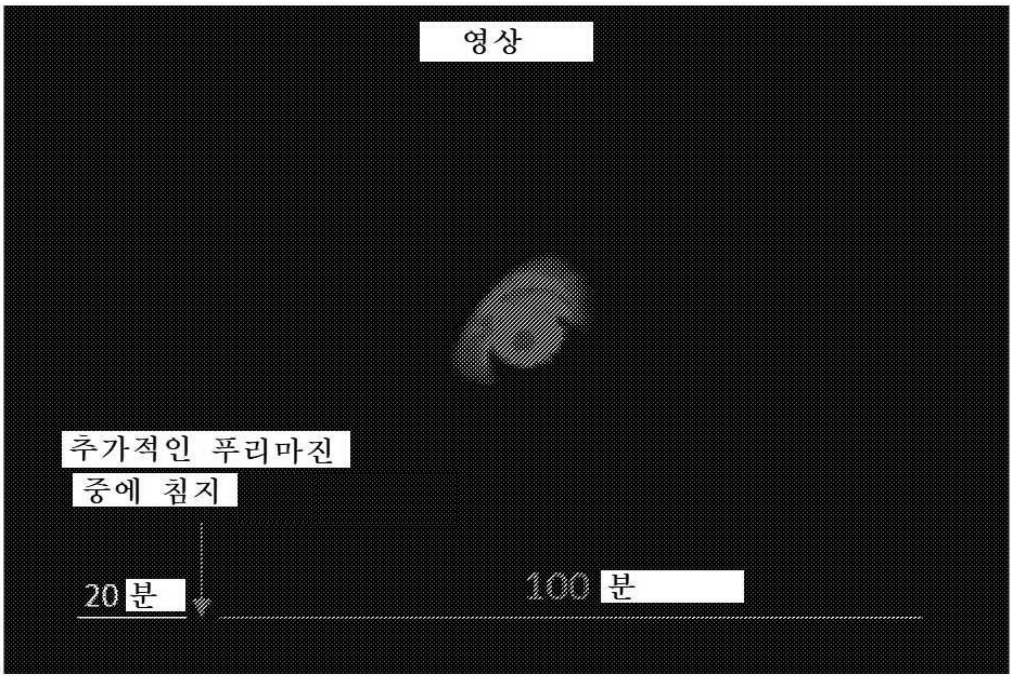
막 유형	예상 속도
FF170HP	1.5 cm/ 분
HFC18002	1.3 cm/ 분
HFC13502	1.7 cm/ 분
HFC09002	2.6 cm/분
HFC12002	2.0 cm/ 분
HFC07502	3.2 cm/분
FF170HP	음성 대조군



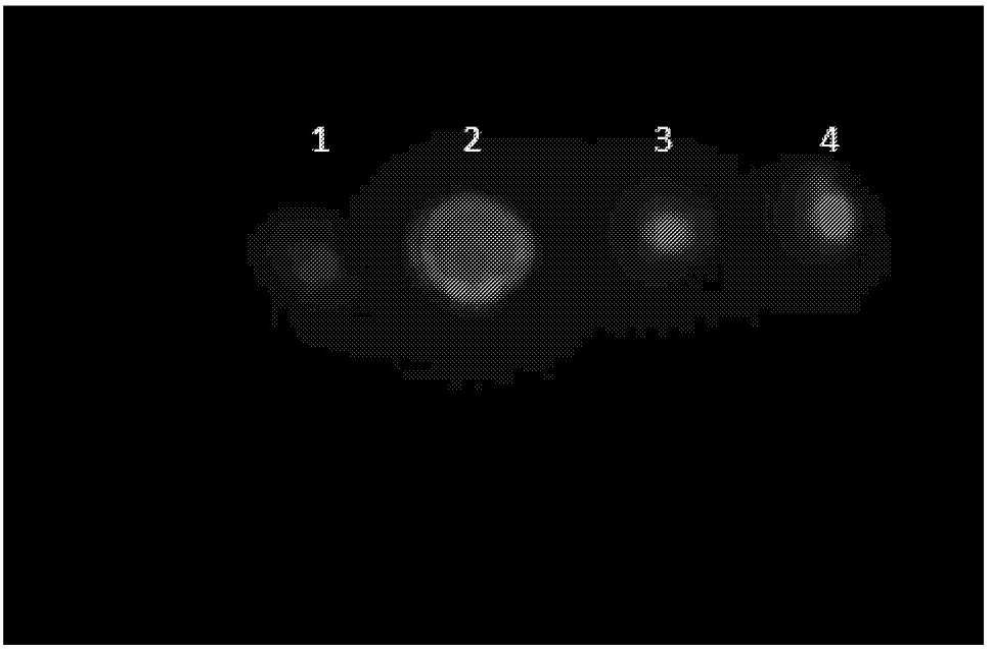
도면22


A
+ ATG1672 116-6His
푸리마진
+
HiBiT
푸리마진
+
ATG1672 11s-6His
+ HiBiT
1 2
4 3
ATG1672 11s-6His
+
HiBiT
ATG1672 11s-6His
+
HiBiT
+
푸리마진
+ 푸리마진이 있는
NanoGLO 완충제
+ NanoGO 완충제
- 푸리마진
B

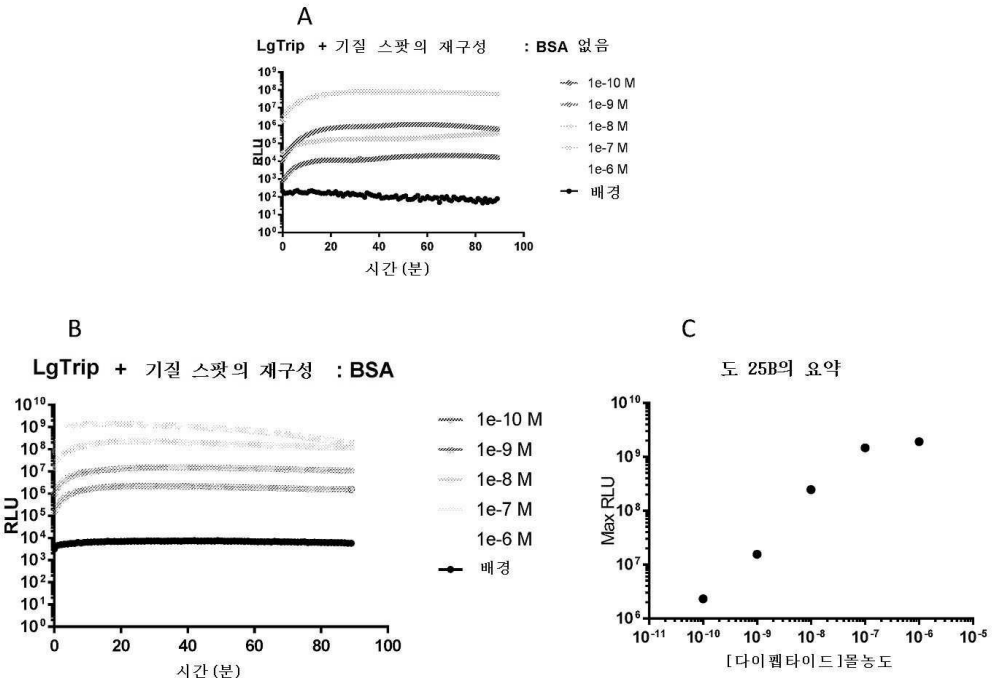
도면23


영상
추가적인 푸리마진
중에 침지
20 분
100 분

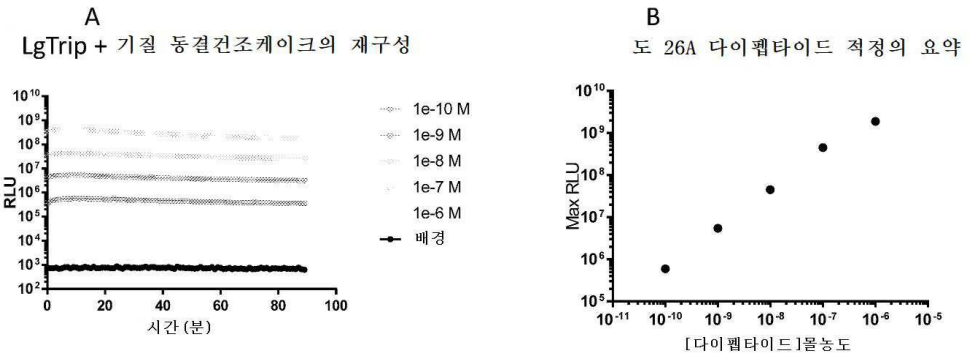
도면24


1
2
3
4

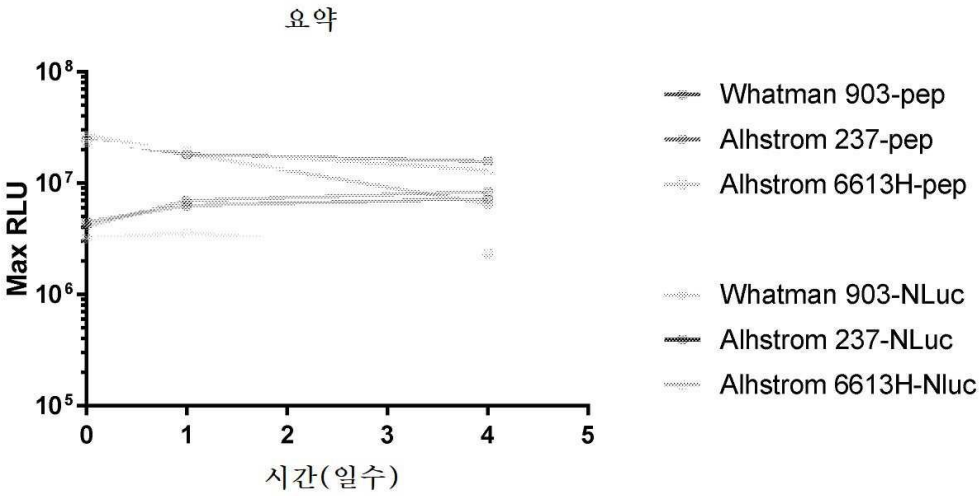
도면25


A
LgTrip + 기질 스팟의 재구성 : BSA 없음
RLU
시간 (분)
1e-10 M
1e-9 M
1e-8 M
1e-7 M
1e-6 M
배경
B
LgTrip + 기질 스팟의 재구성 : BSA
RLU
시간 (분)
1e-10 M
1e-9 M
1e-8 M
1e-7 M
1e-6 M
배경
C
도 25B의 요약
Max RLU
[다이펩타이드]몰농도

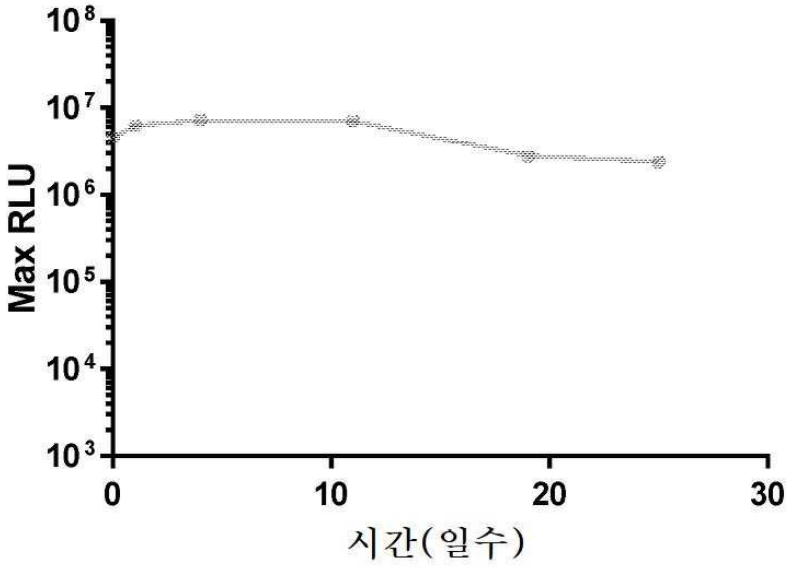
도면26



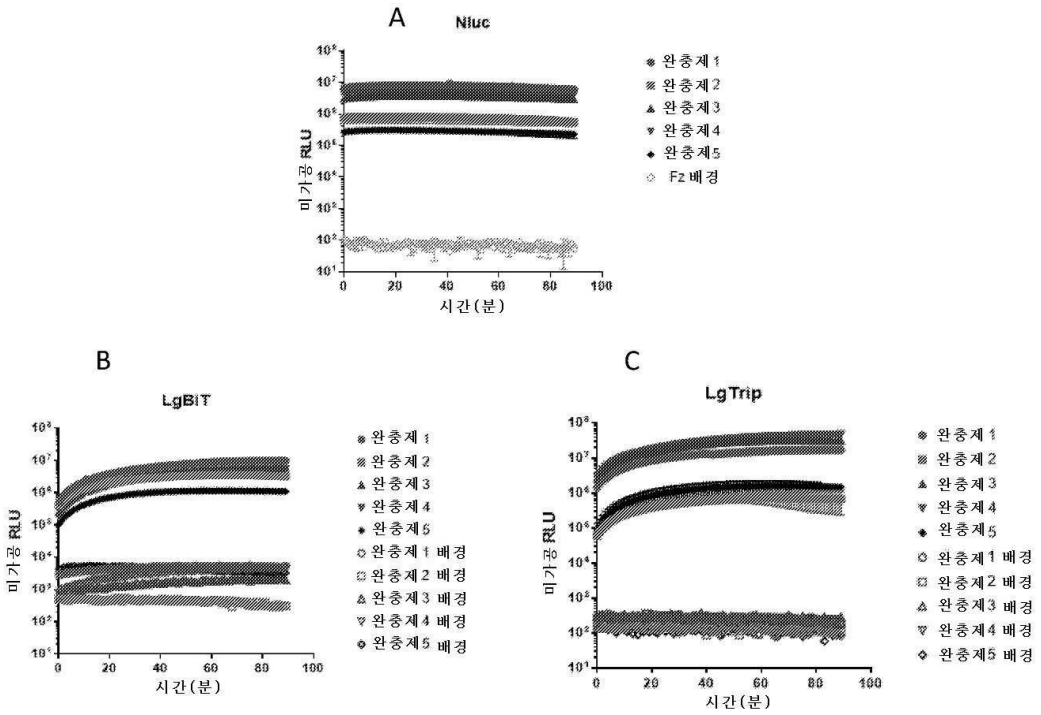
도면27



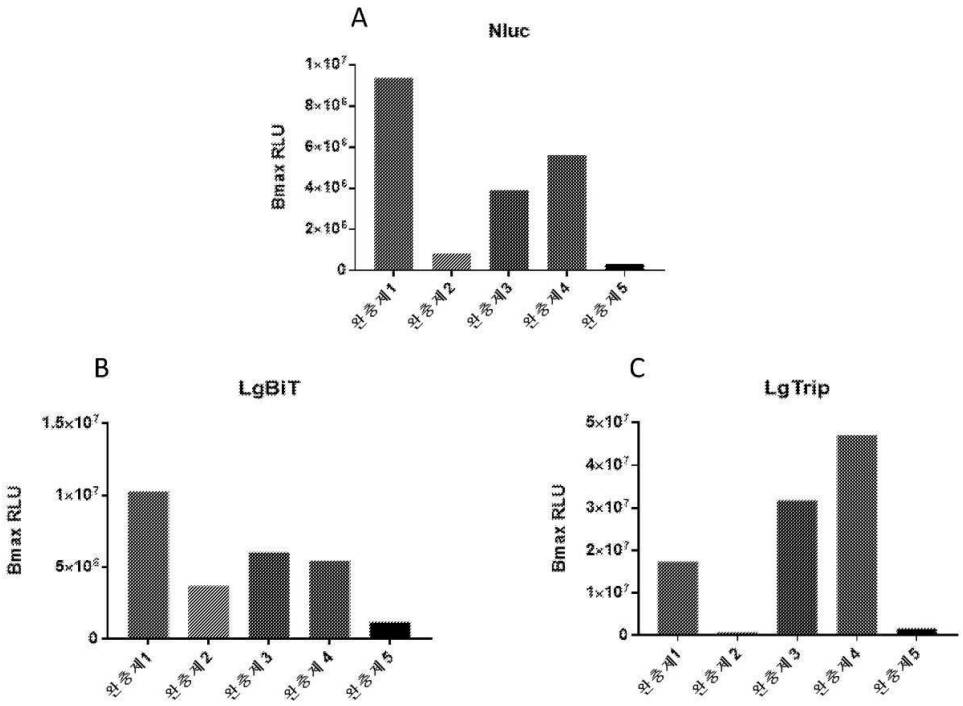
도면28



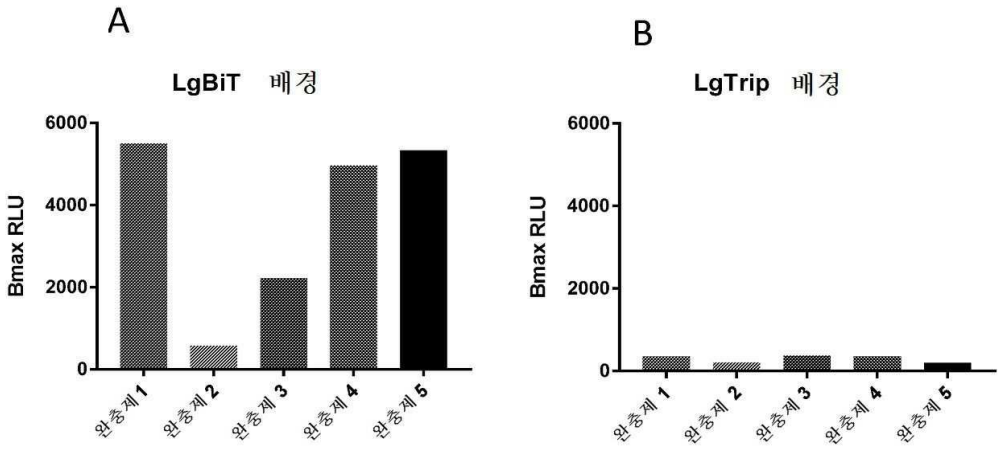
도면29


A
Nluc
미가공 RLU
시간(분)
완충제 1
완충제 2
완충제 3
완충제 4
완충제 5
F2 배경
B
LgBiT
미가공 RLU
시간(분)
완충제 1
완충제 2
완충제 3
완충제 4
완충제 5
완충제 1 배경
완충제 2 배경
완충제 3 배경
완충제 4 배경
완충제 5 배경
C
LgTrip
미가공 RLU
시간(분)
완충제 1
완충제 2
완충제 3
완충제 4
완충제 5
완충제 1 배경
완충제 2 배경
완충제 3 배경
완충제 4 배경
완충제 5 배경

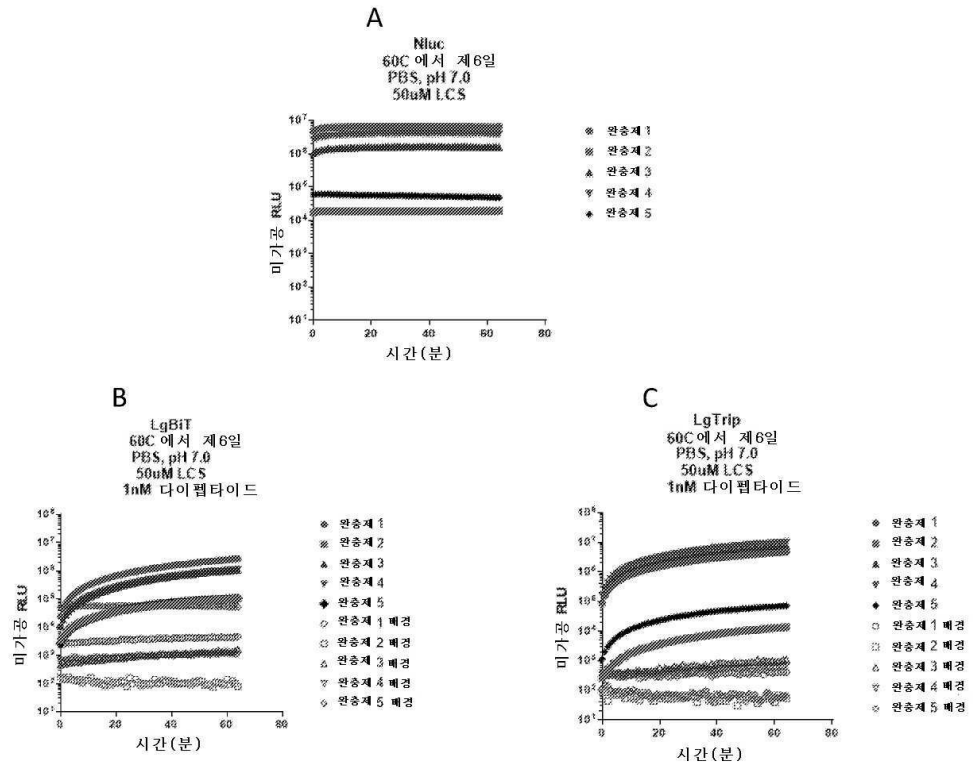
도면30


A
Nluc
Bmax RLU
완충제1
완충제2
완충제3
완충제4
완충제5
B
LgBiT
Bmax RLU
완충제1
완충제2
완충제3
완충제4
완충제5
C
LgTrip
Bmax RLU
완충제1
완충제2
완충제3
완충제4
완충제5

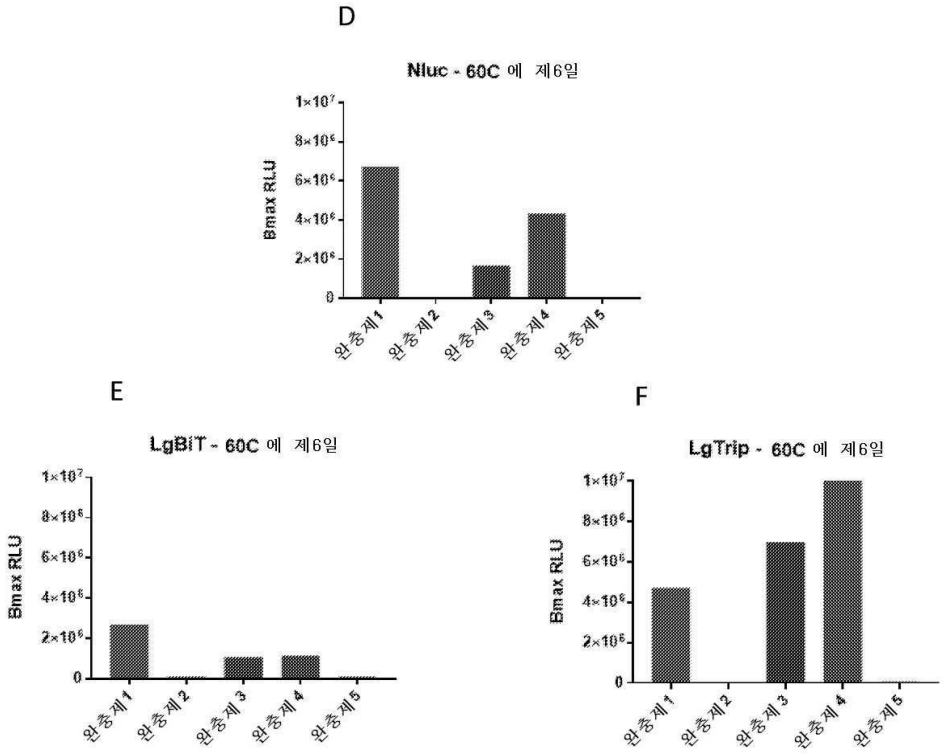
도면31


A
LgBiT 배경
Bmax RLU
6000
4000
2000
0
완충제 1
완충제 2
완충제 3
완충제 4
완충제 5
B
LgTrip 배경
Bmax RLU
6000
4000
2000
0
완충제 1
완충제 2
완충제 3
완충제 4
완충제 5

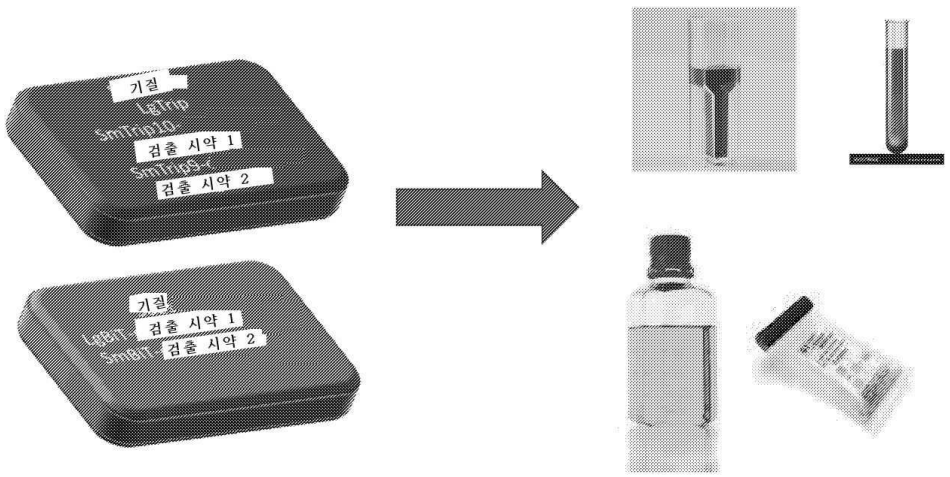
도면32ac


A
Nluc
60C 에서 제6일
PBS, pH 7.0
50uM LCS
미가공 RLU
시간(분)
완충제 1
완충제 2
완충제 3
완충제 4
완충제 5
B
LgBiT
60C 에서 제6일
PBS, pH 7.0
50uM LCS
1nM 다이펩타이드
미가공 RLU
시간(분)
완충제 1
완충제 2
완충제 3
완충제 4
완충제 5
완충제 1 배경
완충제 2 배경
완충제 3 배경
완충제 4 배경
완충제 5 배경
C
LgTrip
60C 에서 제6일
PBS, pH 7.0
50uM LCS
1nM 다이펩타이드
미가공 RLU
시간(분)
완충제 1
완충제 2
완충제 3
완충제 4
완충제 5
완충제 1 배경
완충제 2 배경
완충제 3 배경
완충제 4 배경
완충제 5 배경

도면32df

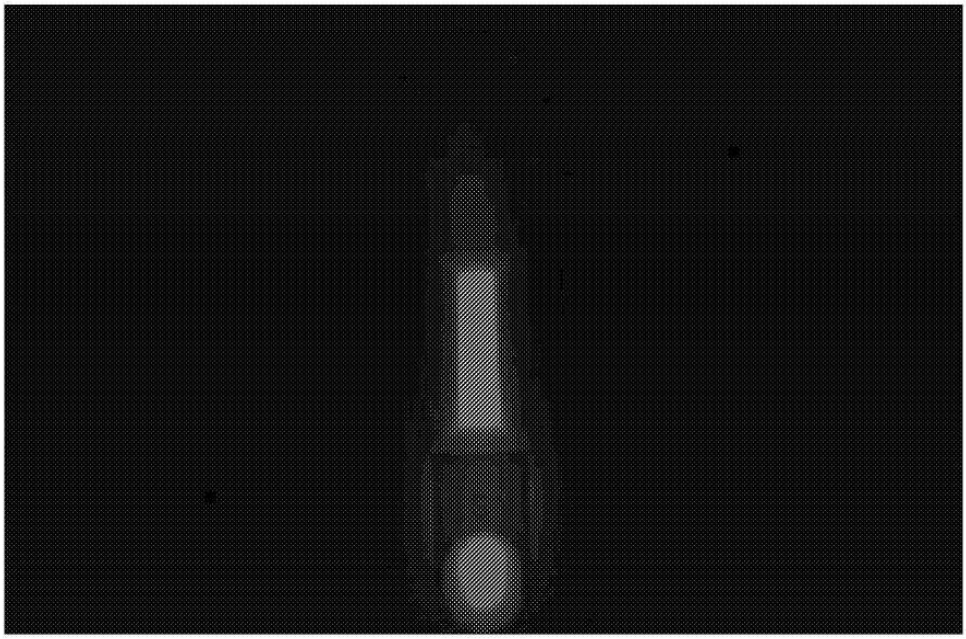


도면33

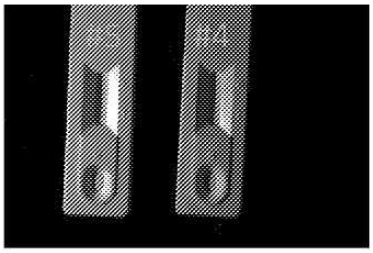


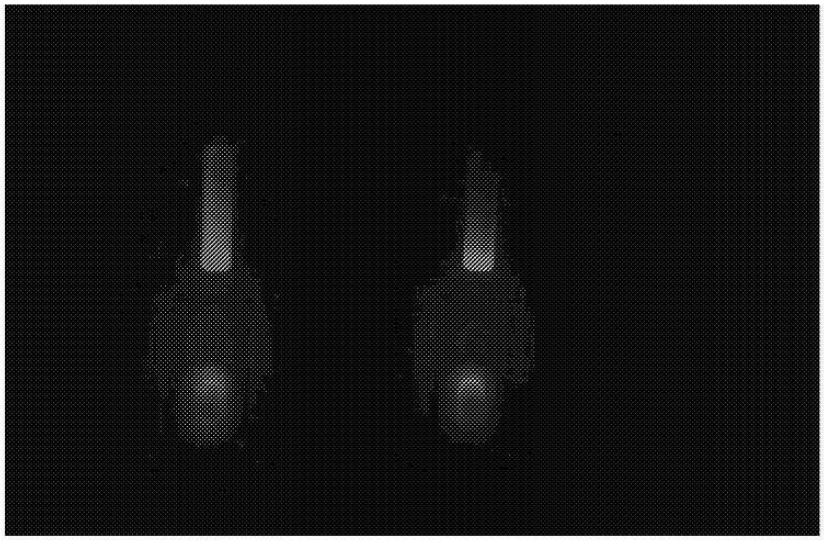
큐벳, 시험관, 보틀, 스넵 검사 유형 형식 등에서 사용될 수 있는 모든 분석 성분을 함유하는 정제 또는 동결건조케이크 실시형태

도면34

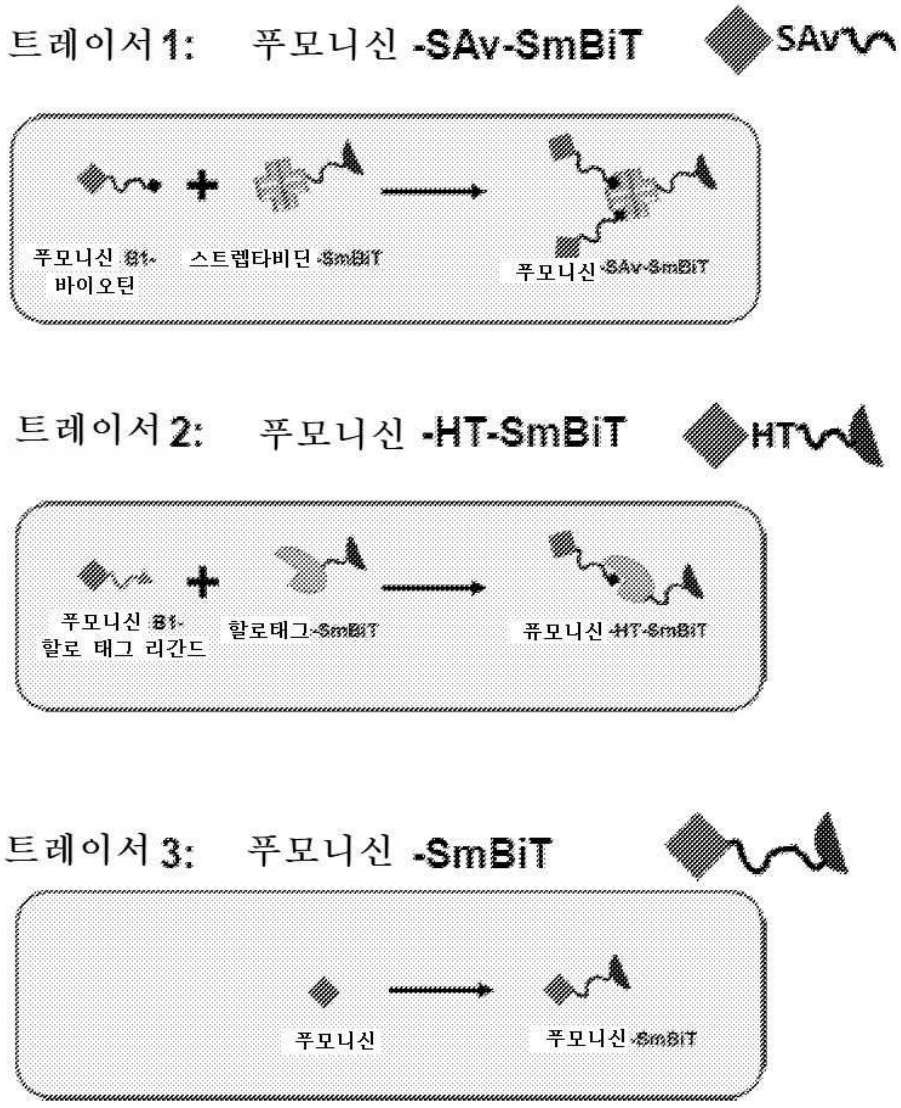


도면35

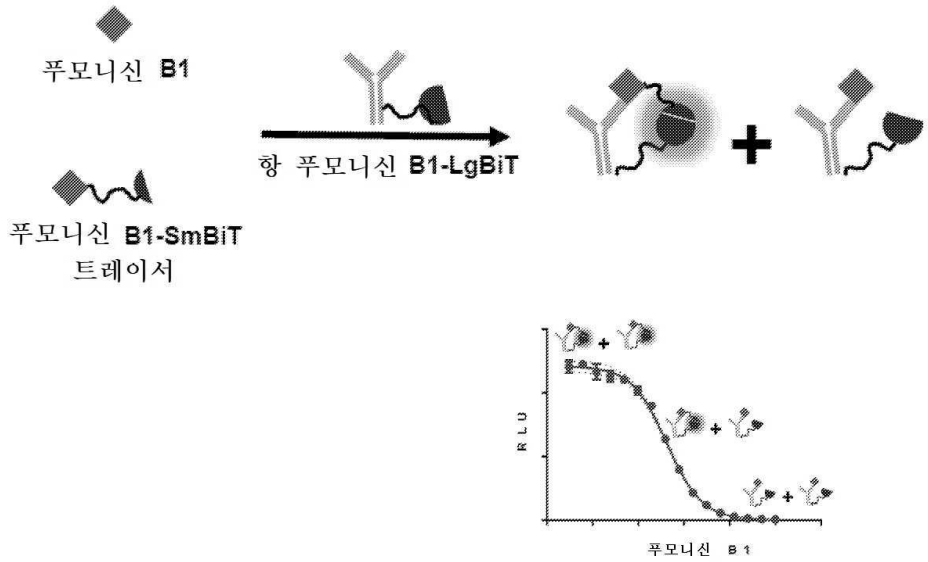




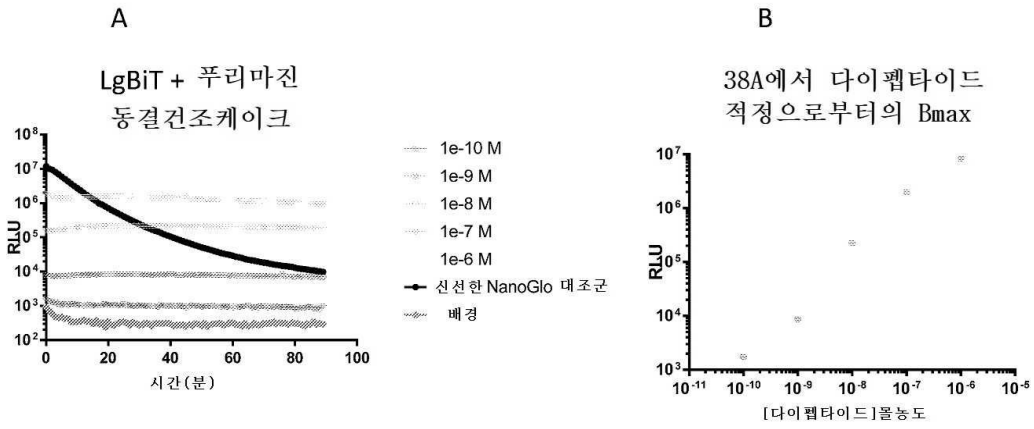
도면36


트레이서1: 푸모니신 -SAv-SmBiT
SAv
푸모니신 Bi-
바이오틴
스트렙타비딘 -SmBiT
푸모니신 -SAv-SmBiT
트레이서2: 푸모니신 -HT-SmBiT
HT
푸모니신 Bi-
할로 태그 리간드
할로태그-SmBiT
퓨모니신 -HT-SmBiT
트레이서3: 푸모니신 -SmBiT
푸모니신
푸모니신 -SmBiT

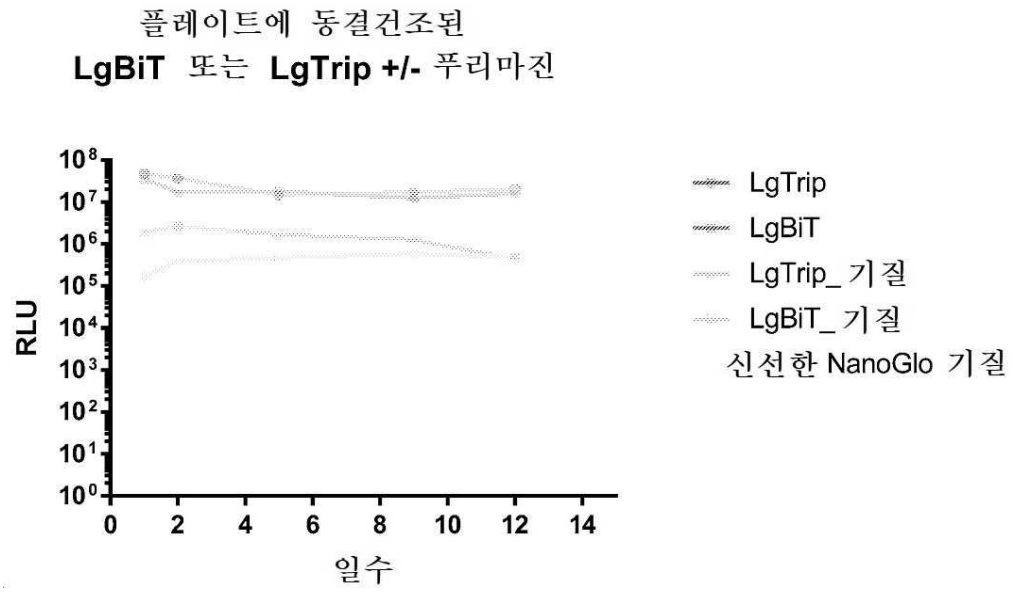
도면37


푸모니신 B1
항 푸모니신 B1-LgBiT
푸모니신 B1-SmBiT
트레이서
RLU
푸모니신 B1

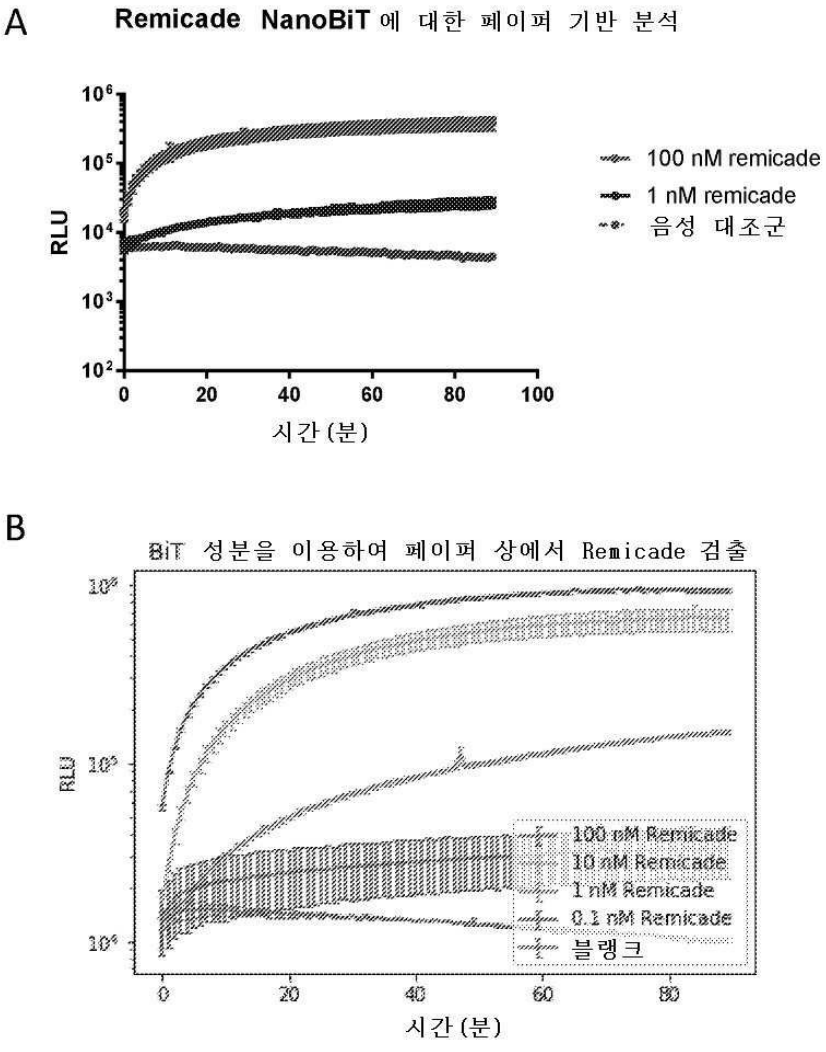
도면38


A
LgBiT + 푸리마진
동결건조케이크
RLU
시간(분)
1e-10 M
1e-9 M
1e-8 M
1e-7 M
1e-6 M
신선한 NanoGlo 대조군
배경
B
38A에서 다이펩타이드
적정으로부터의 Bmax
RLU
[다이펩타이드]몰농도

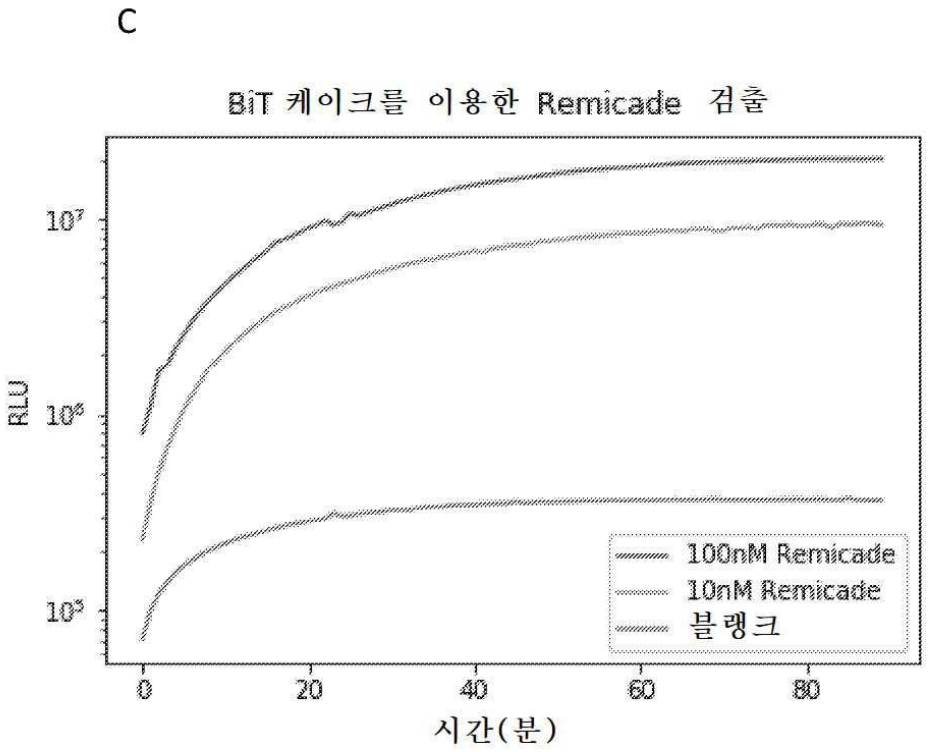
도면39


플레이트에 동결건조된
LgBiT 또는 LgTrip +/- 푸리마진
RLU
일수
LgTrip
LgBiT
LgTrip_기질
LgBiT_기질
신선한 NanoGlo 기질

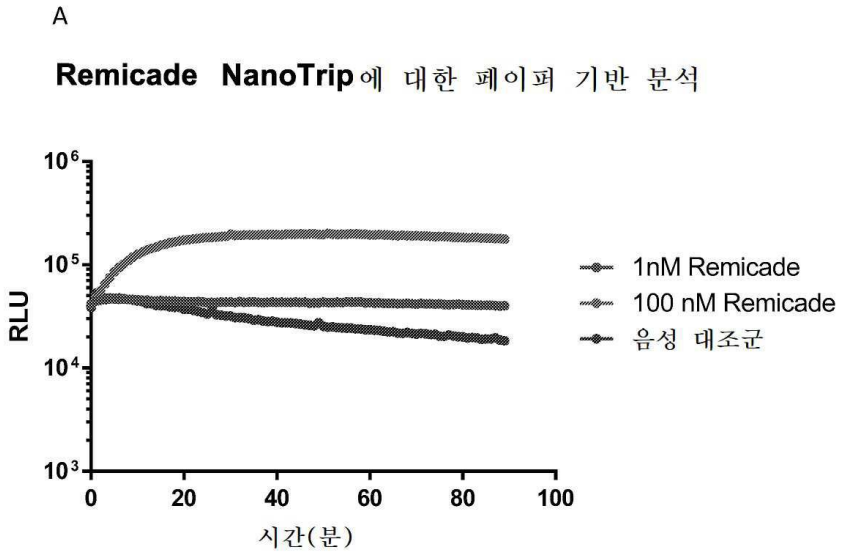
도면40ab


A
Remicade NanoBiT에 대한 페이퍼 기반 분석
RLU
시간(분)
100 nM remicade
1 nM remicade
음성 대조군
B
BiT 성분을 이용하여 페이퍼 상에서 Remicade 검출
RLU
시간(분)
100 nM Remicade
10 nM Remicade
1 nM Remicade
0.1 nM Remicade
블랭크

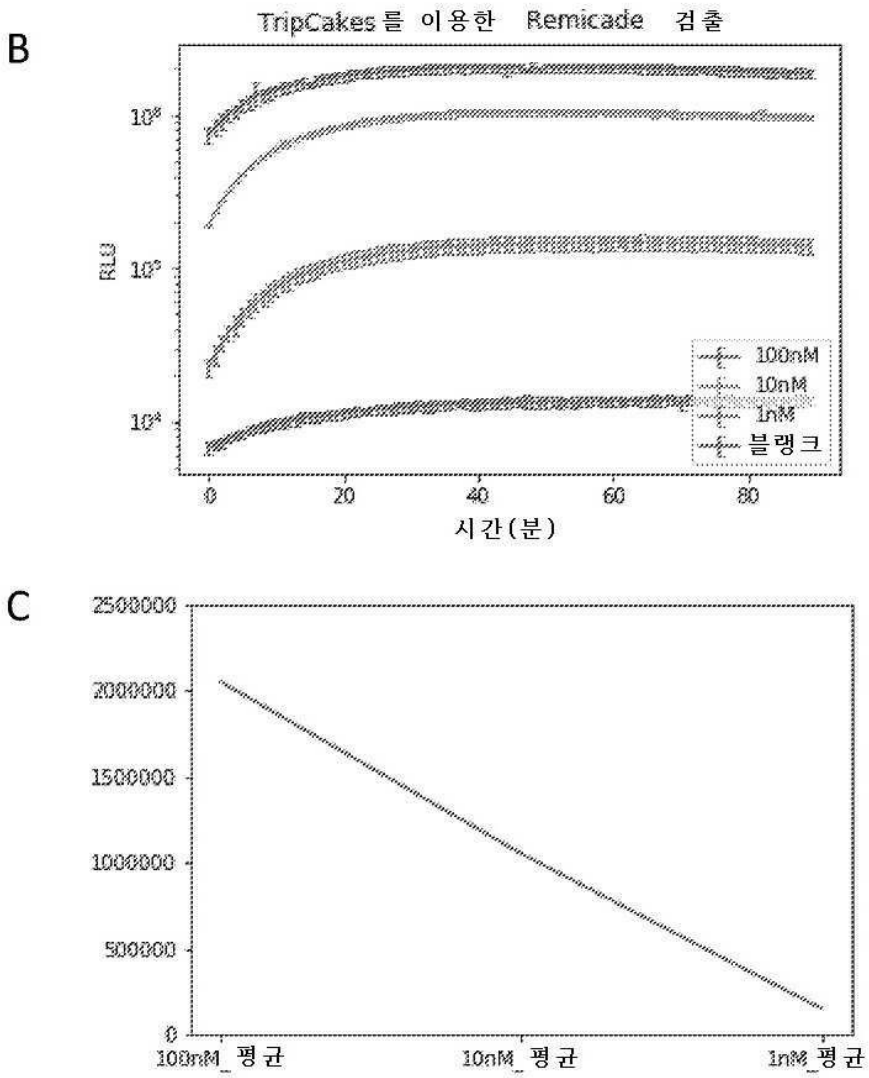
도면40c


C
BiT 케이크를 이용한 Remicade 검출
RLU
10^7
10^6
10^5
0
20
40
60
80
시간(분)
100nM Remicade
10nM Remicade
블랭크

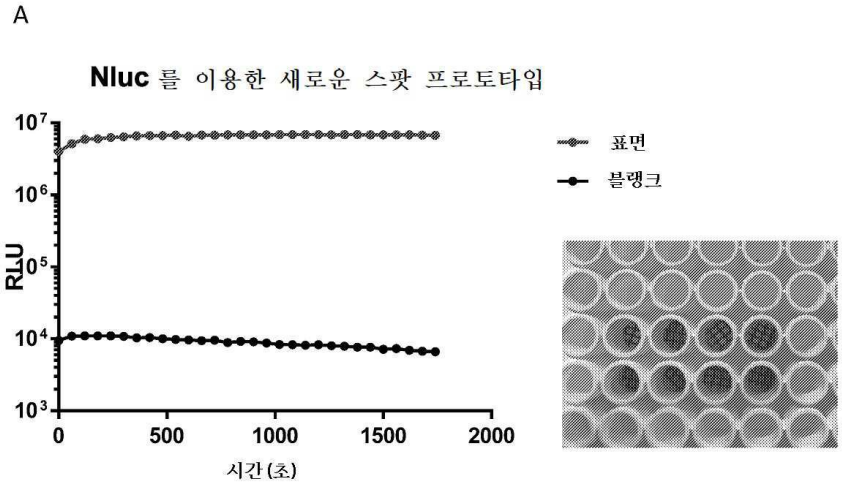
도면41a


A
Remicade NanoTrip에 대한 페이퍼 기반 분석
RLU
10^6
10^5
10^4
10^3
0
20
40
60
80
100
시간(분)
1nM Remicade
100 nM Remicade
음성 대조군

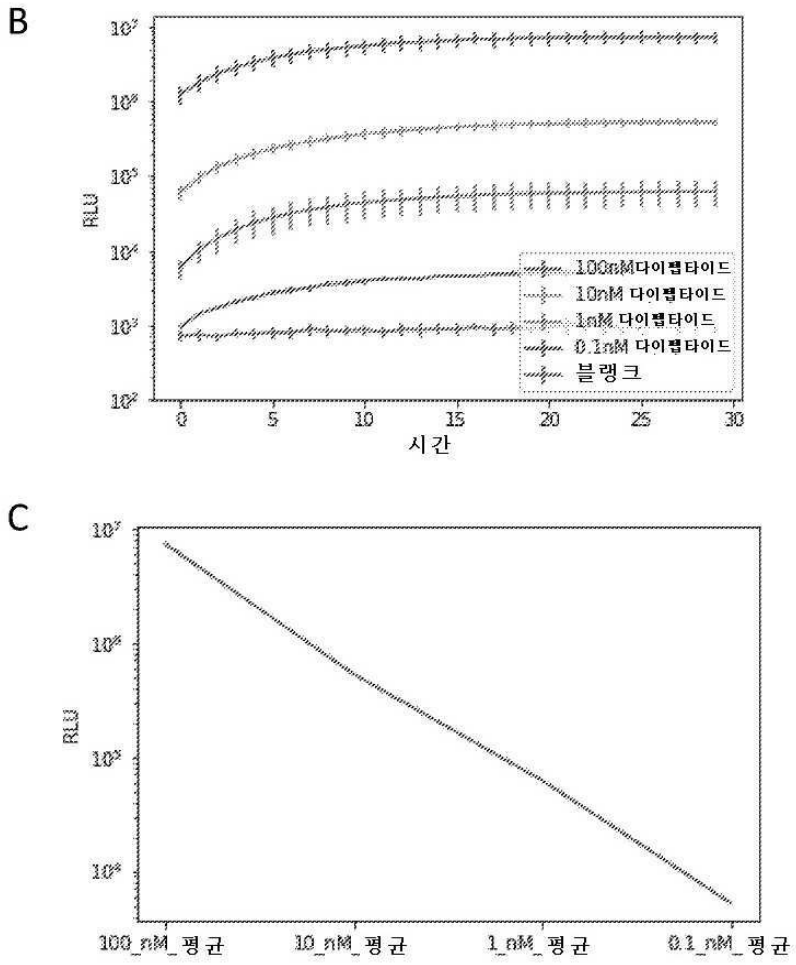
도면41bc



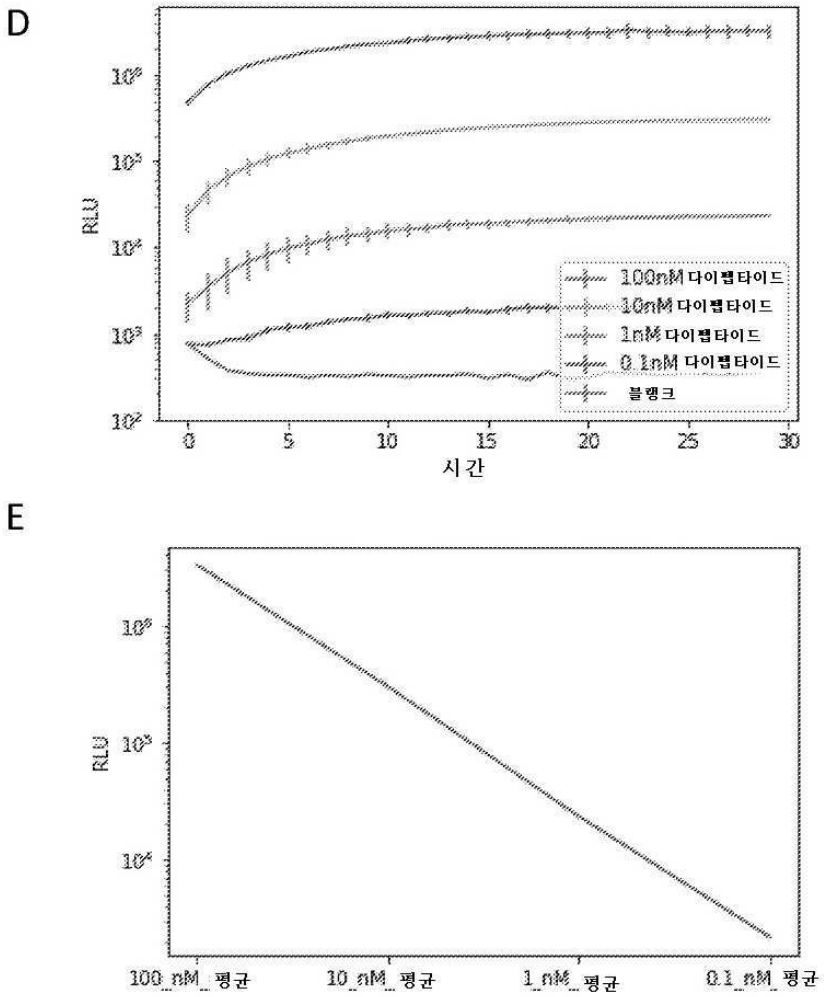
도면42a



도면42bc


B
RLU
시간
100nM다이펩타이드
10nM 다이펩타이드
1nM 다이펩타이드
0.1nM 다이펩타이드
블랭크
C
RLU
100_nM_평균
10_nM_평균
1_nM_평균
0.1_nM_평균

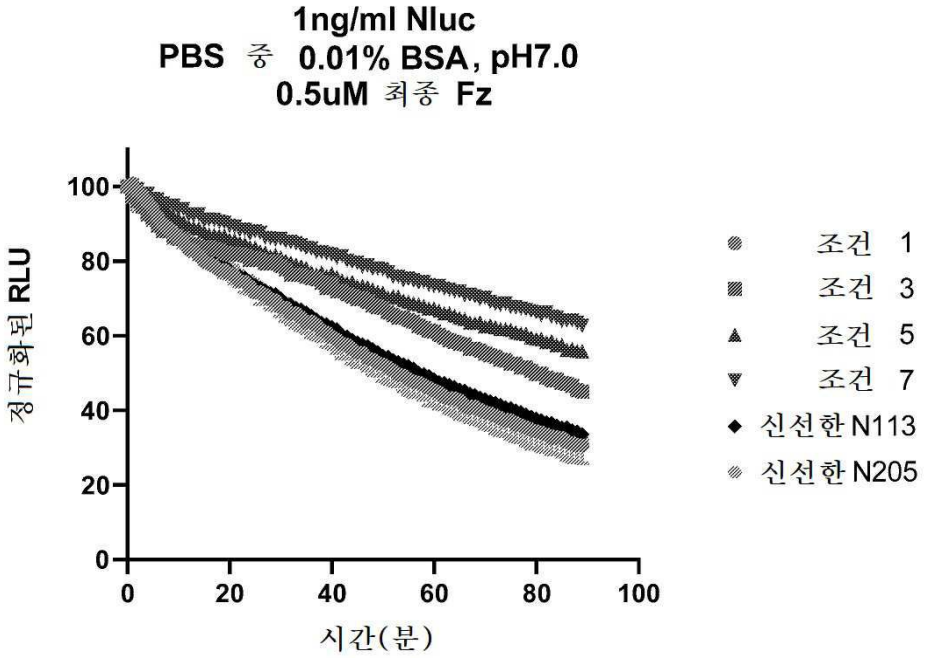
도면42de


D
RLU
시간
100nM 다이웹타이드
10nM 다이웹타이드
1nM 다이웹타이드
0.1nM 다이웹타이드
블랭크
E
RLU
100_nM_평균
10_nM_평균
1_nM_평균
0.1_nM_평균

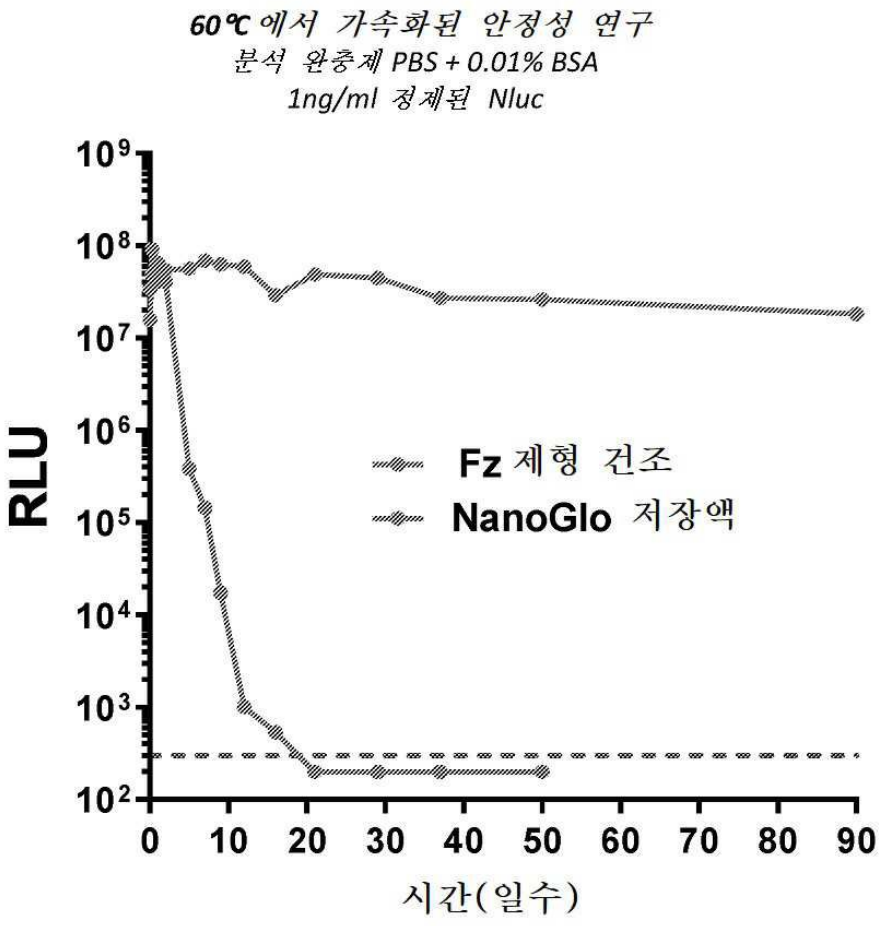
도면43



도면44

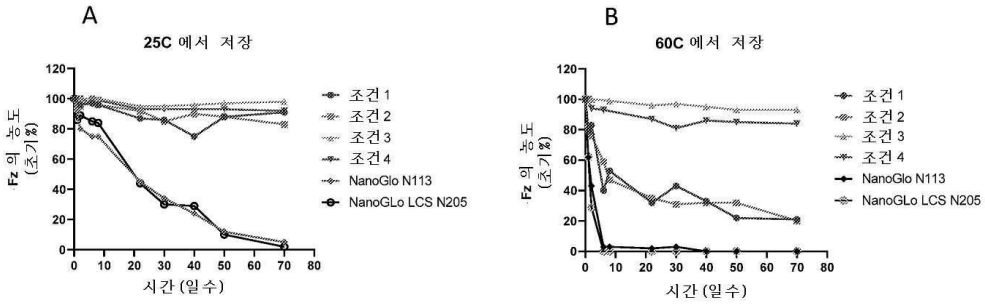

1ng/ml Nluc
PBS 중 0.01% BSA, pH7.0
0.5uM 최종 Fz
정규화된 RLU
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
시간(분)
조건 1
조건 3
조건 5
조건 7
신선한 N113
신선한 N205

도면45

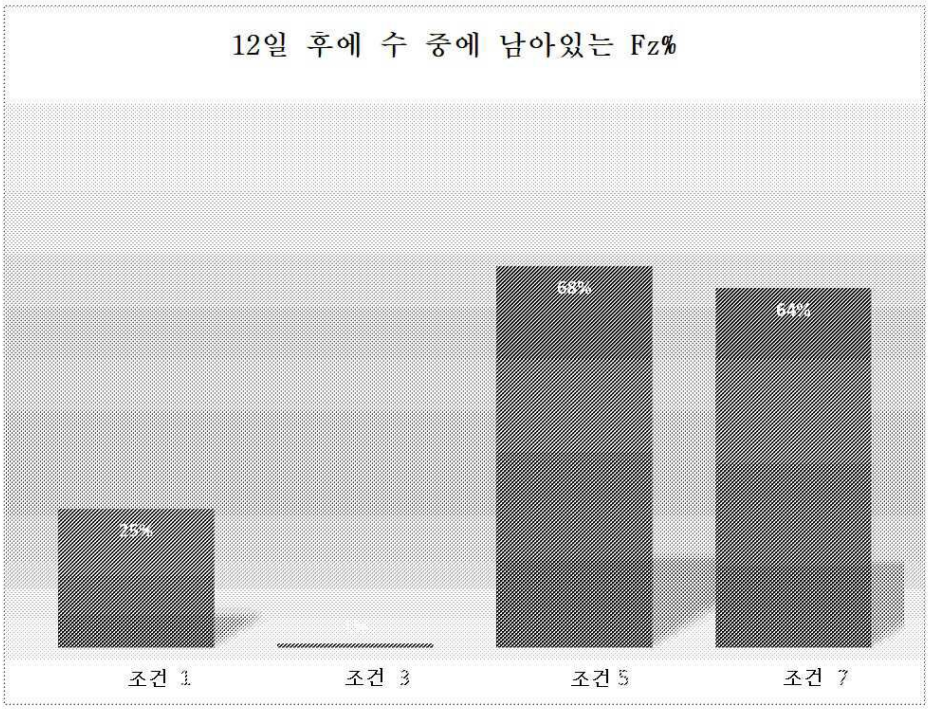

60℃에서 가속화된 안정성 연구
분석 완충제 PBS + 0.01% BSA
1ng/ml 정제된 Nluc
RLU
10⁹
10⁸
10⁷
10⁶
10⁵
10⁴
10³
10²
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
시간(일수)
Fz 제형 건조
NanoGlo 저장액

도면46

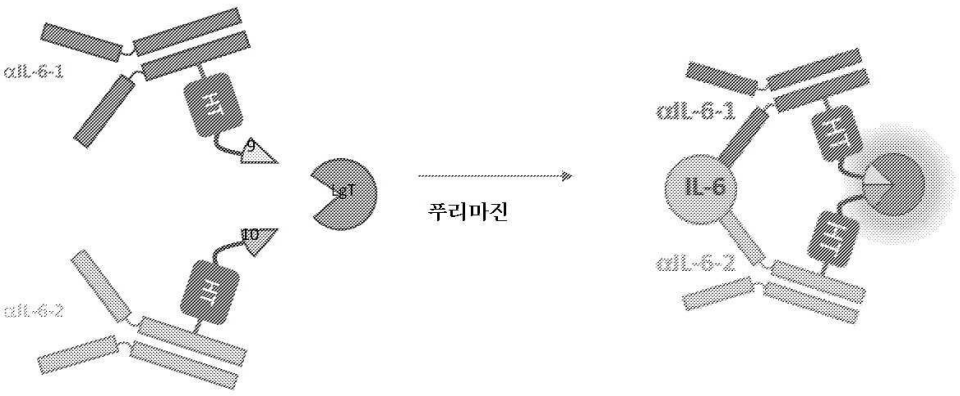
남아있는 절대[퓨리마진]



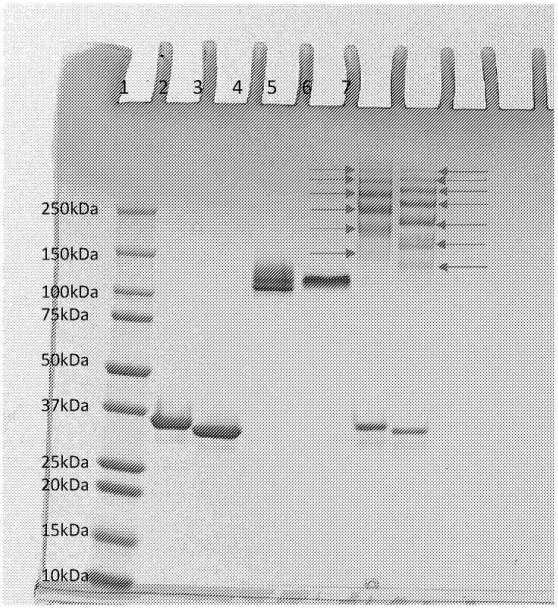
도면47



도면48

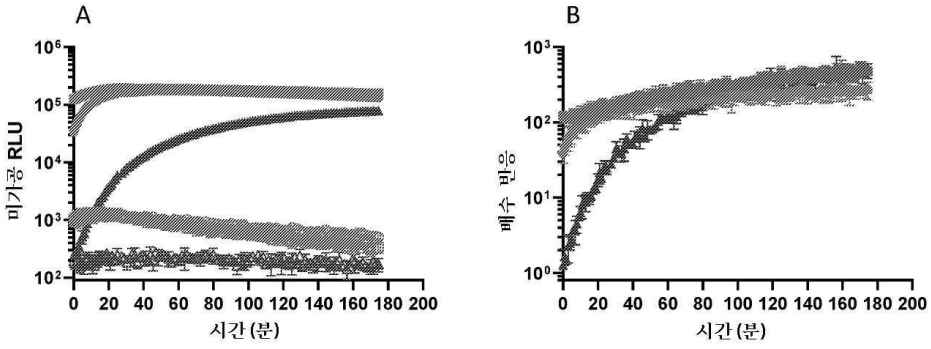


도면49



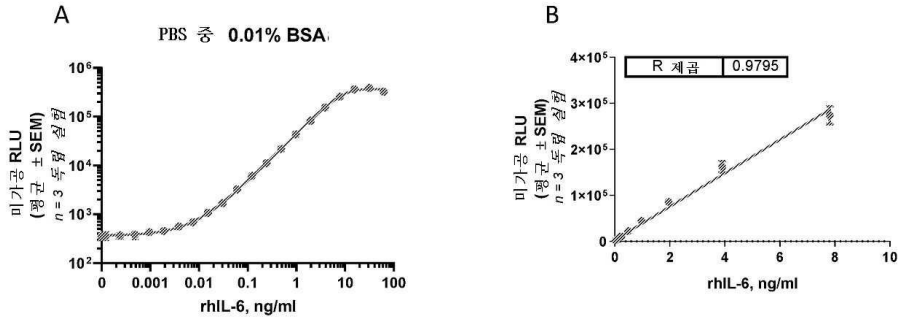
1) 분자량 표준
2) 6xHis-SmTrip9-24GS-HaloTag 융합 정제 단백질
3) 6xHis-SmTrip10-8GS-HaloTag 정제 단백질
4) 비표지 항-IL-6 항체 클론 5IL6
5) 비표지 항-IL-6 항체 클론 505E 9A12 A3 클론
6) SmTrip9-HaloTag 융합 단백질로 표지된 클론 5IL6 항체
7) SmTrip10-HaloTag 융합 단백질로 표지된 클론 505E 9A12 A3 클론

도면50



+ IL-6	-IL-6	시전 평형상태 90분	t = 0 에서 첨가
■	□	IL-6 + 항체 + LgTrip	Fz
●	○	IL-6 + 항체	LgTrip + Fz
▲	△	--	IL-6 + 항체 + LgTrip + Fz

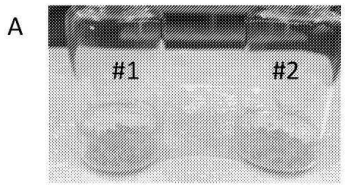
도면51

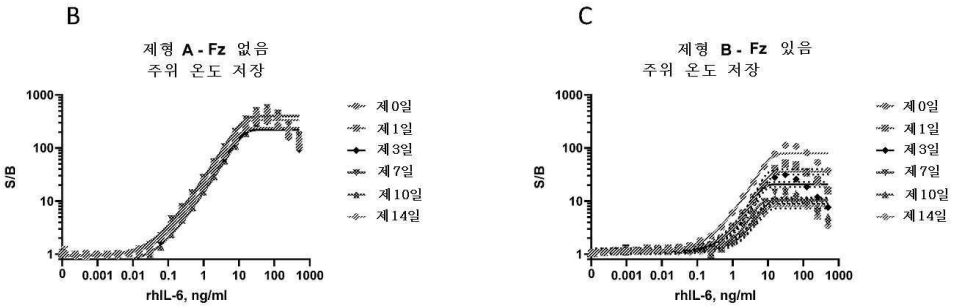


	Trip
LOD	2.1 pg/ml
LLOQ	4.3 pg/ml
ULOQ	16,200 pg/ml

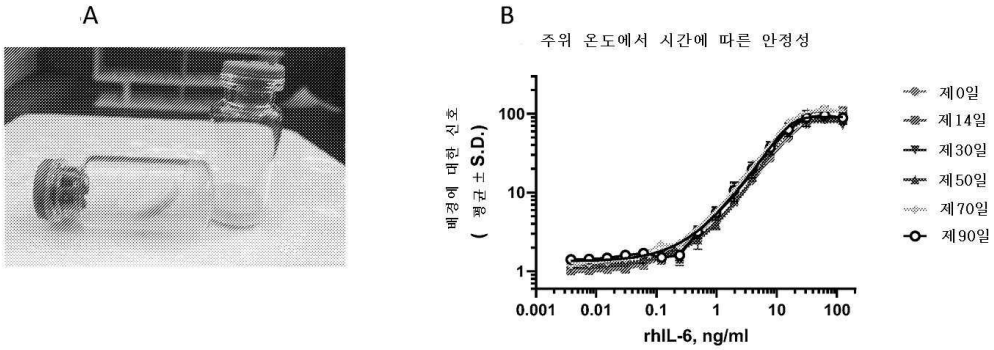
LOD = 블랭크 + 3*SD$_{블랭크}$
LLOQ = 블랭크 + 10*SD$_{블랭크}$
ULOQ = [높음] + 10*SD $_{[높음]}$
→ 이어서, 값을 표준 편차 및 10% 미만의 CV에 대해 보간함

도면52

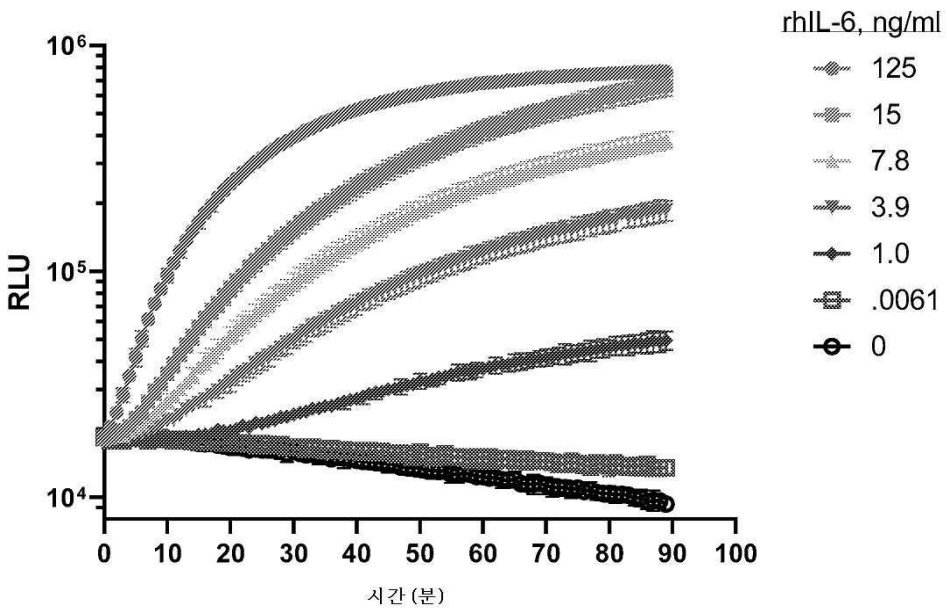




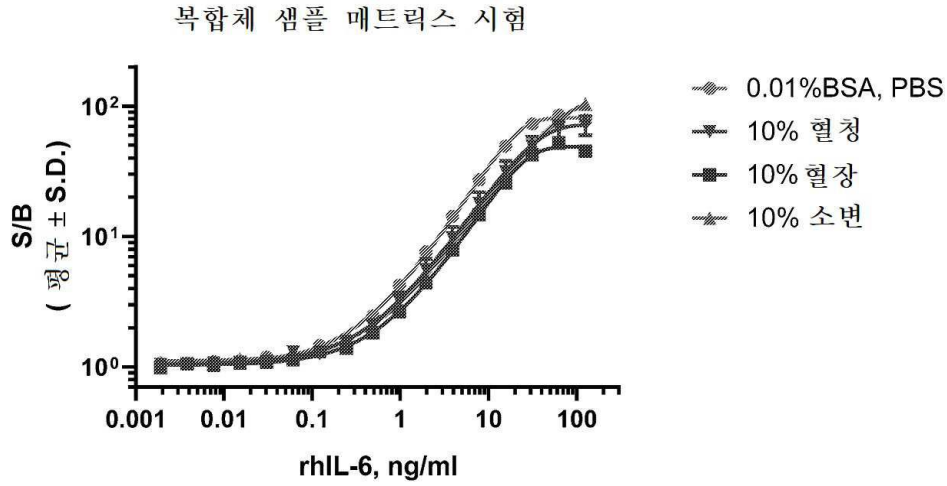
도면53



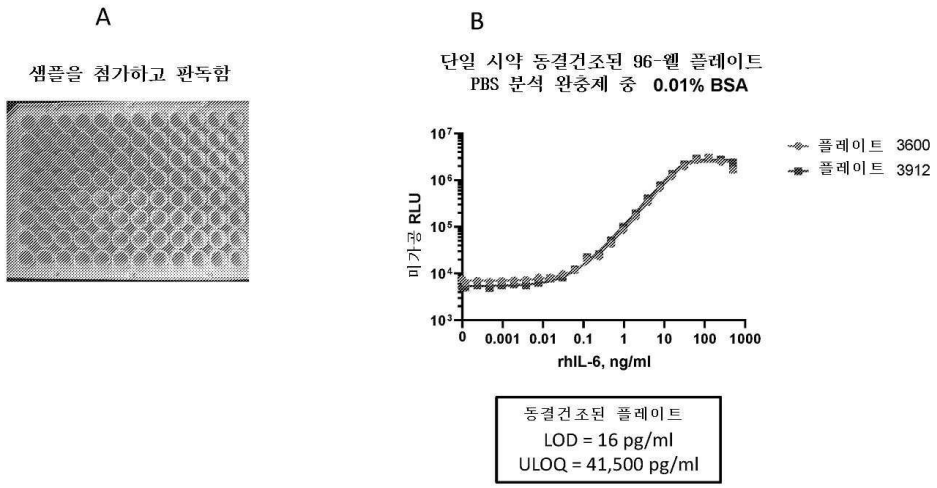
도면54


rhIL-6, ng/ml
125
15
7.8
3.9
1.0
.0061
0
RLU
10^6
10^5
10^4
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
시간 (분)

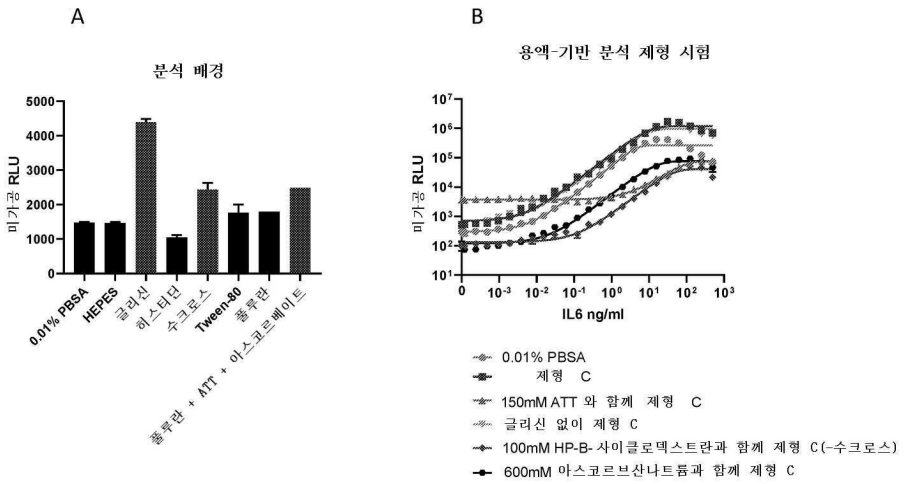
도면55


복합체 샘플 매트릭스 시험
0.01%BSA, PBS
10% 혈청
10% 혈장
10% 소변
S/B
(평균 ± S.D.)
10^2
10^1
10^0
0.001 0.01 0.1 1 10 100
rhIL-6, ng/ml

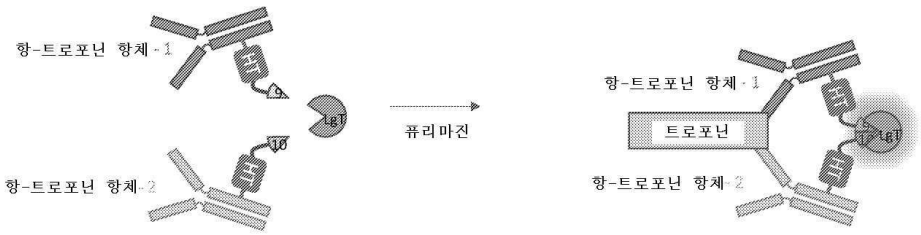
도면56



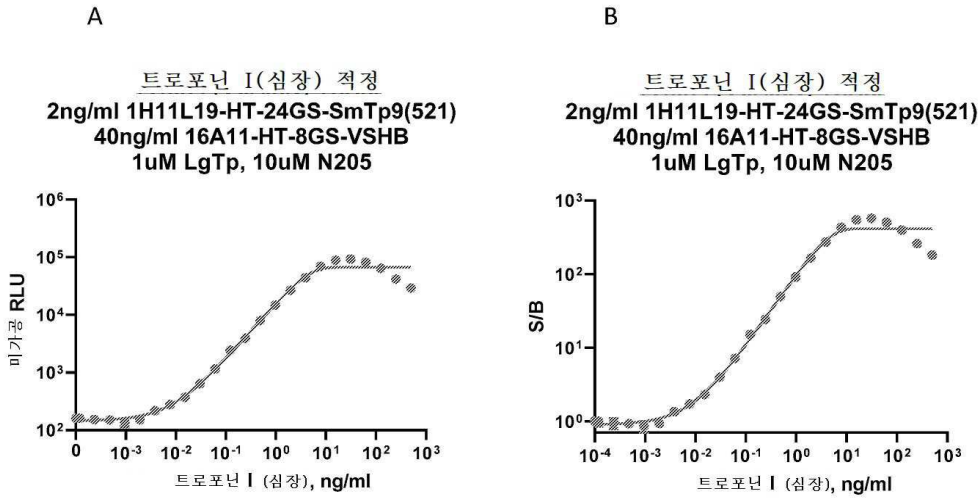
도면57



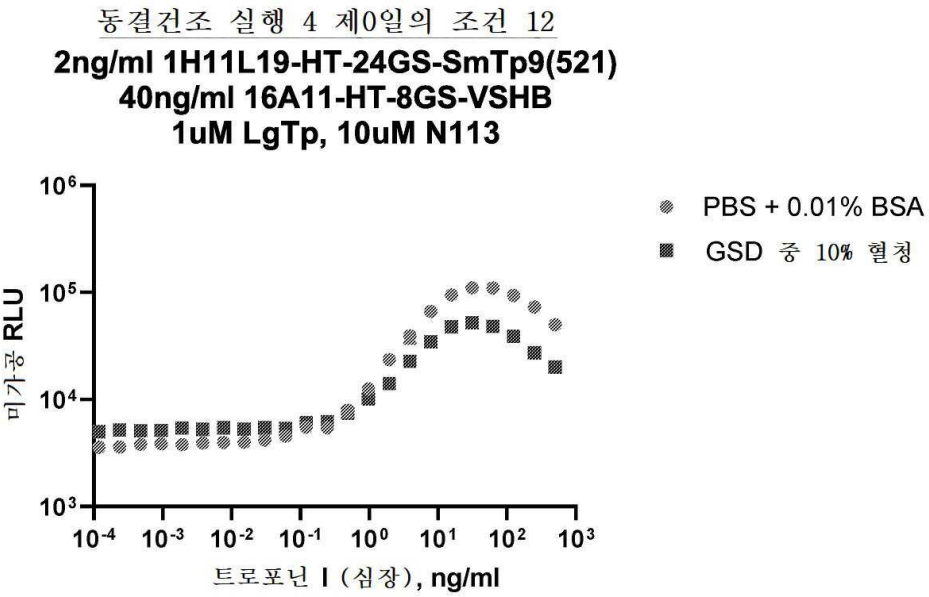
도면58



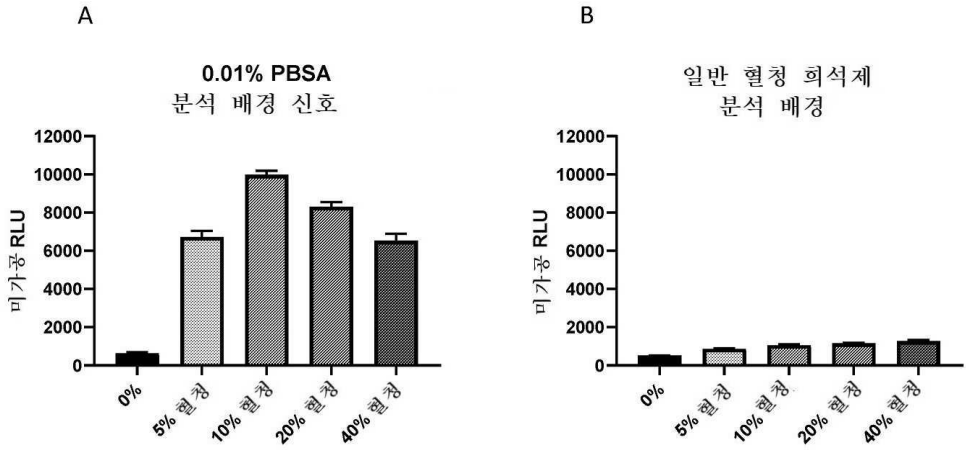
도면59


A
트로포닌 I(심장) 적정
2ng/ml 1H11L19-HT-24GS-SmTp9(521)
40ng/ml 16A11-HT-8GS-VSHB
1uM LgTp, 10uM N205
미가공 RLU
트로포닌 I (심장), ng/ml
B
트로포닌 I(심장) 적정
2ng/ml 1H11L19-HT-24GS-SmTp9(521)
40ng/ml 16A11-HT-8GS-VSHB
1uM LgTp, 10uM N205
S/B
트로포닌 I (심장), ng/ml

도면60

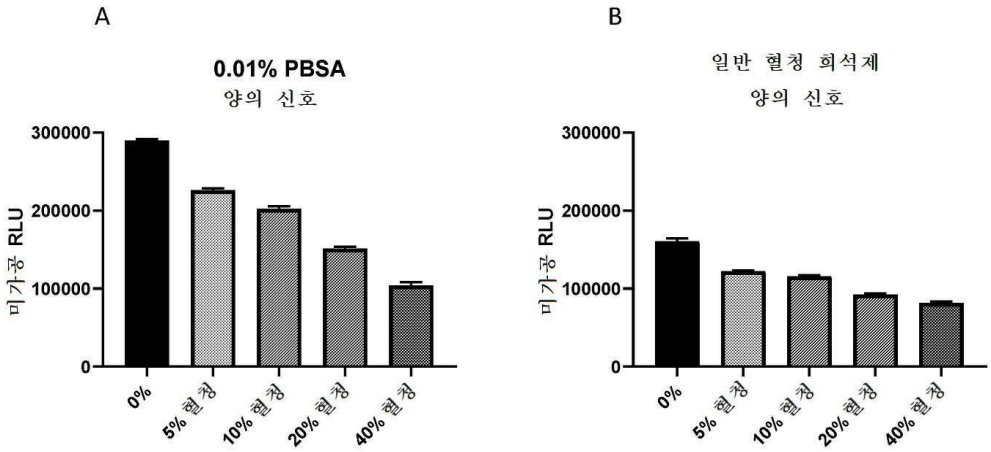

동결건조 실행 4 제0일의 조건 12
2ng/ml 1H11L19-HT-24GS-SmTp9(521)
40ng/ml 16A11-HT-8GS-VSHB
1uM LgTp, 10uM N113
PBS + 0.01% BSA
GSD 중 10% 혈청
미가공 RLU
트로포닌 I (심장), ng/ml

도면61

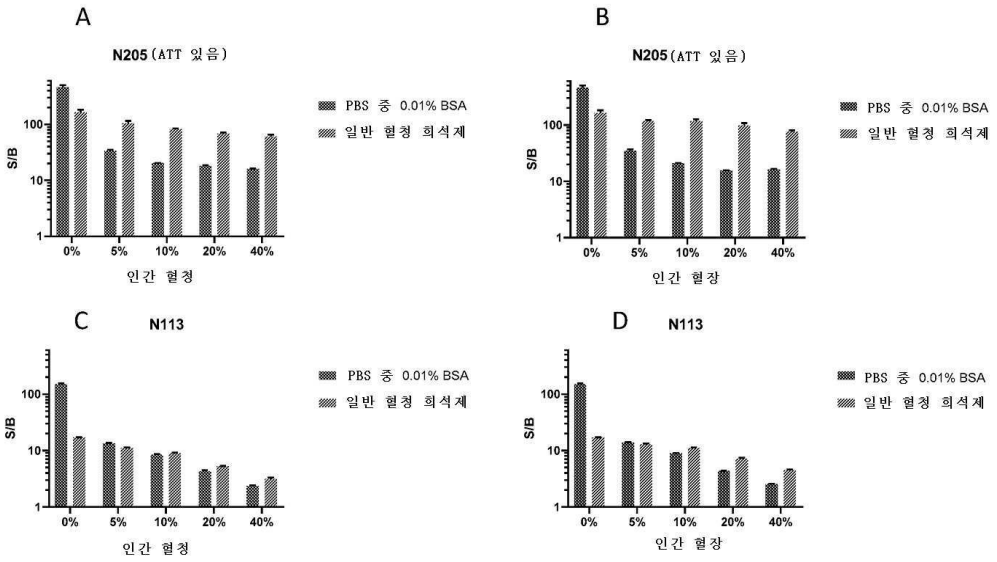


샘플을 일반 혈청 희석제(GSD)로 희석시키는 것은 PBSA 이상으로 바람직하다.
GSD는 기질로서 N205를 이용하여 비-특이적 IgG 효과를 완화시킨다.

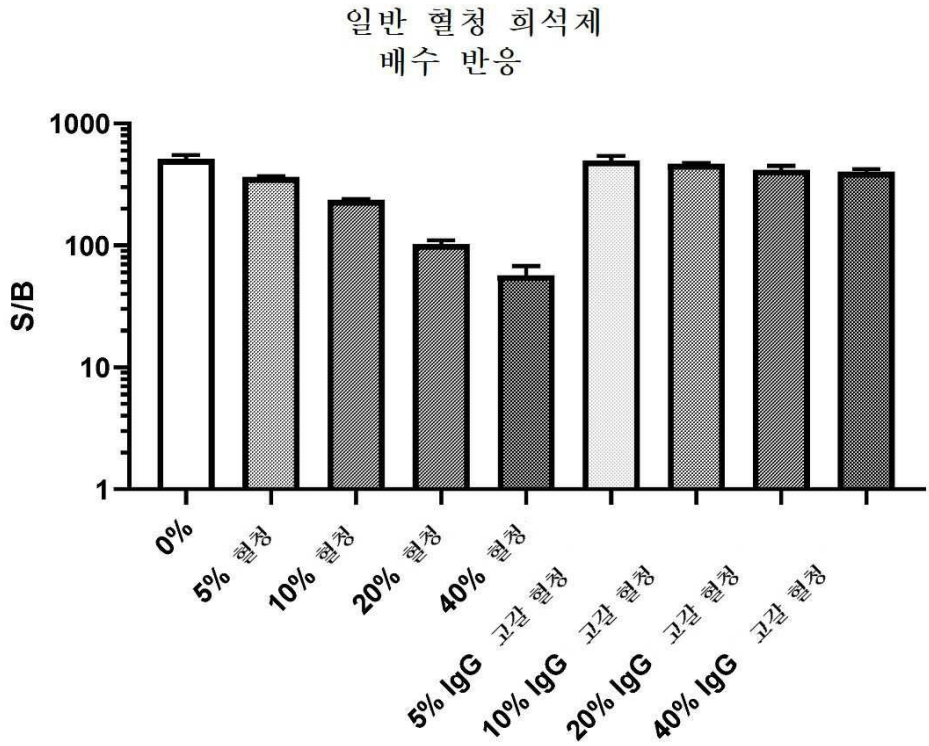
도면62



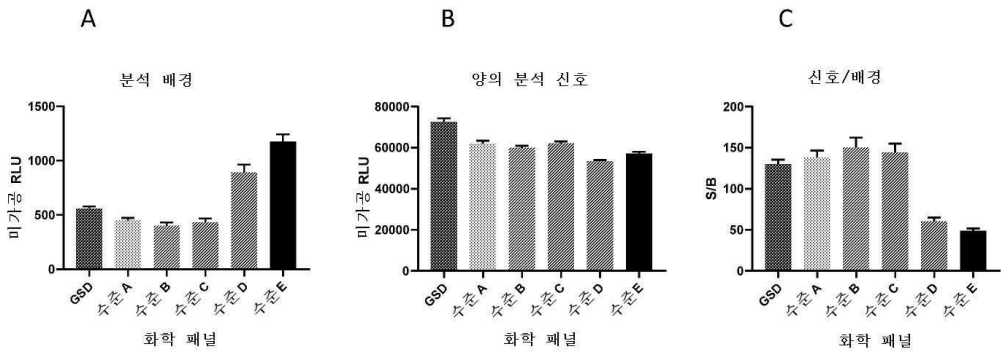
도면63


A
N205 (ATT 있음)
S/B
100
10
1
0%
5%
10%
20%
40%
인간 혈청
PBS 중 0.01% BSA
일반 혈청 희석제
B
N205 (ATT 있음)
인간 혈장
C
N113
인간 혈청
D
N113
인간 혈장

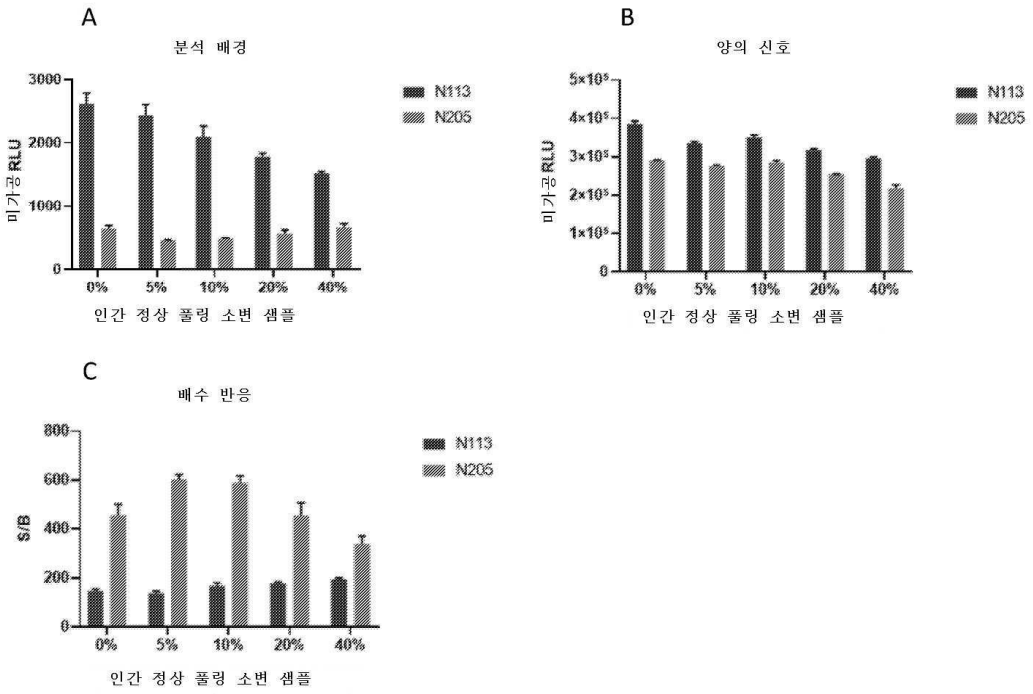
도면64


일반 혈청 희석제
배수 반응
S/B
1000
100
10
1
0%
5% 혈청
10% 혈청
20% 혈청
40% 혈청
5% IgG 고갈 혈청
10% IgG 고갈 혈청
20% IgG 고갈 혈청
40% IgG 고갈 혈청

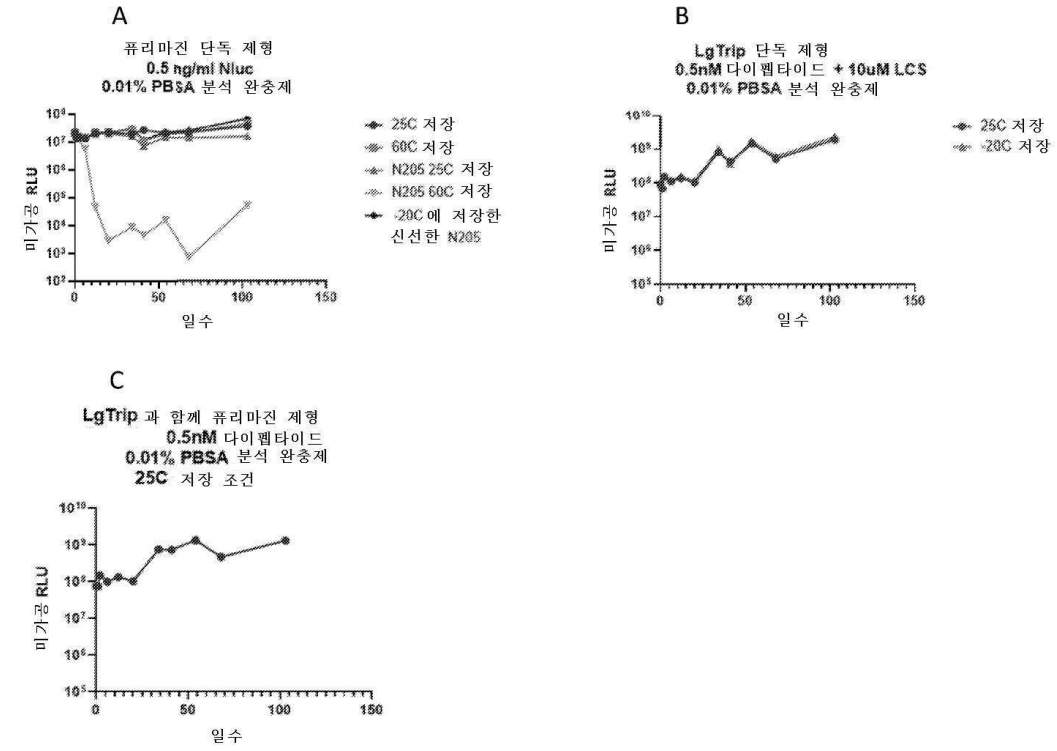
도면65


A
분석 배경
미가공 RLU
1500
1000
500
0
GSD
수준 A
수준 B
수준 C
수준 D
수준 E
화학 패널
B
양의 분석 신호
미가공 RLU
80000
60000
40000
20000
0
GSD
수준 A
수준 B
수준 C
수준 D
수준 E
화학 패널
C
신호/배경
S/B
200
150
100
50
0
GSD
수준 A
수준 B
수준 C
수준 D
수준 E
화학 패널

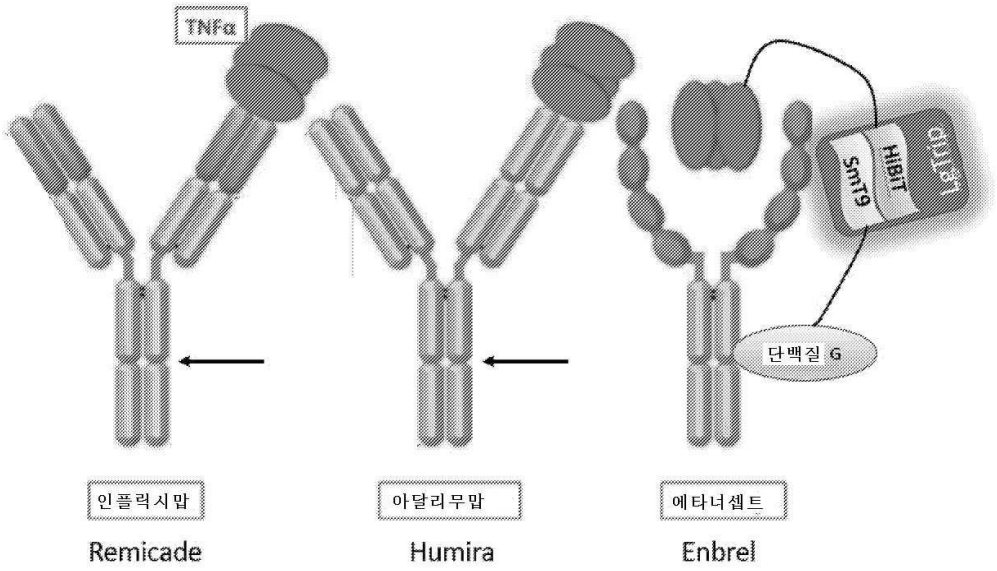
도면66


A
분석 배경
미가공 RLU
3000
2000
1000
0
N113
N205
0%
5%
10%
20%
40%
인간 정상 풀링 소변 샘플
B
양의 신호
미가공 RLU
5x10⁵
4x10⁵
3x10⁵
2x10⁵
1x10⁵
0
N113
N205
0%
5%
10%
20%
40%
인간 정상 풀링 소변 샘플
C
배수 반응
S/B
800
600
400
200
0
N113
N205
0%
5%
10%
20%
40%
인간 정상 풀링 소변 샘플

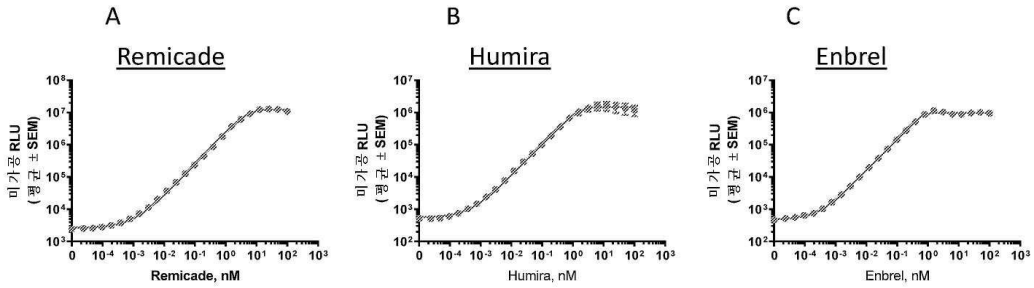
도면67


A
퓨리마진 단독 제형
0.5 ng/ml Nluc
0.01% PBSA 분석 완충제
미가공 RLU
일수
25C 저장
60C 저장
N205 25C 저장
N205 60C 저장
-20C 에 저장한 신선한 N205
B
LgTrip 단독 제형
0.5nM 다이펩타이드 + 10uM LCS
0.01% PBSA 분석 완충제
미가공 RLU
일수
25C 저장
-20C 저장
C
LgTrip 과 함께 퓨리마진 제형
0.5nM 다이펩타이드
0.01% PBSA 분석 완충제
25C 저장 조건
미가공 RLU
일수

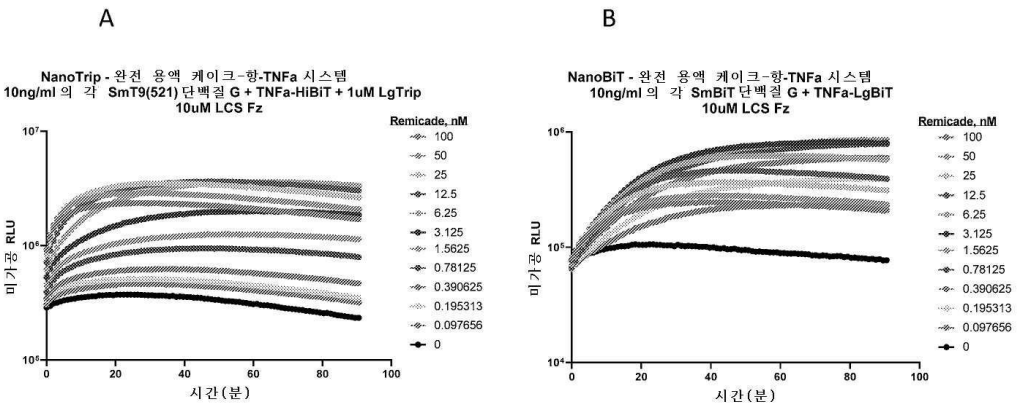
도면68


TNFα
LgTrip
HiBiT
SmT9
단백질 G
인플릭시맙
아달리무맙
에타너셉트
Remicade
Humira
Enbrel

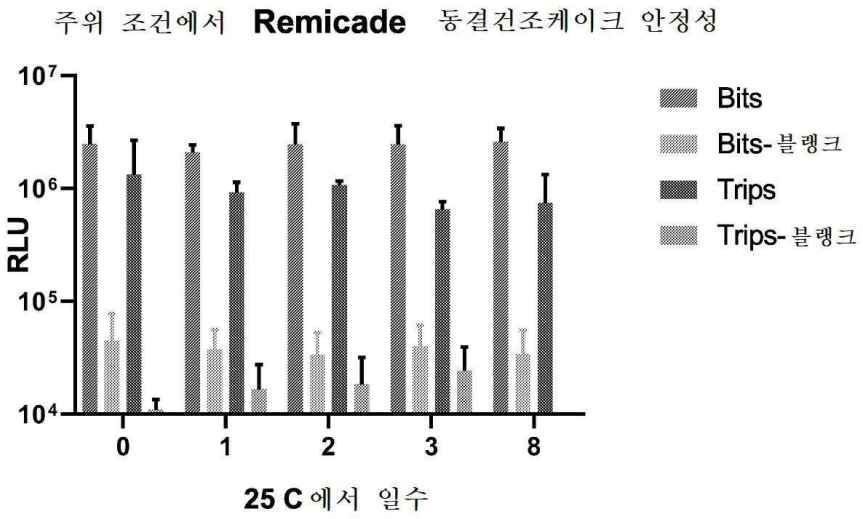
도면69



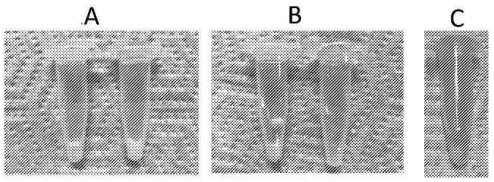
도면70



도면71



도면72



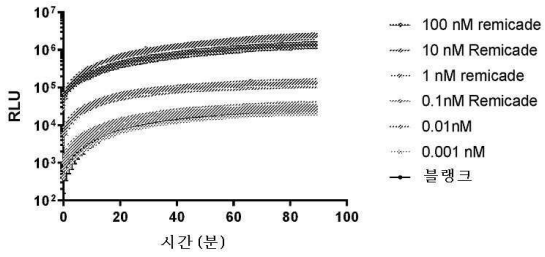
A:
제형화된, 분할-케이크
황색 바이알 : LgBiT-TNFα 및 퓨리마진
백색 바이알 : SmBiT – 단백질 G

B:
별개의 케이크를 수동으로 합함

C:
관심 대상의 분석물을 함유하는 opti-mem 완충제에서 케이크를 재구성함

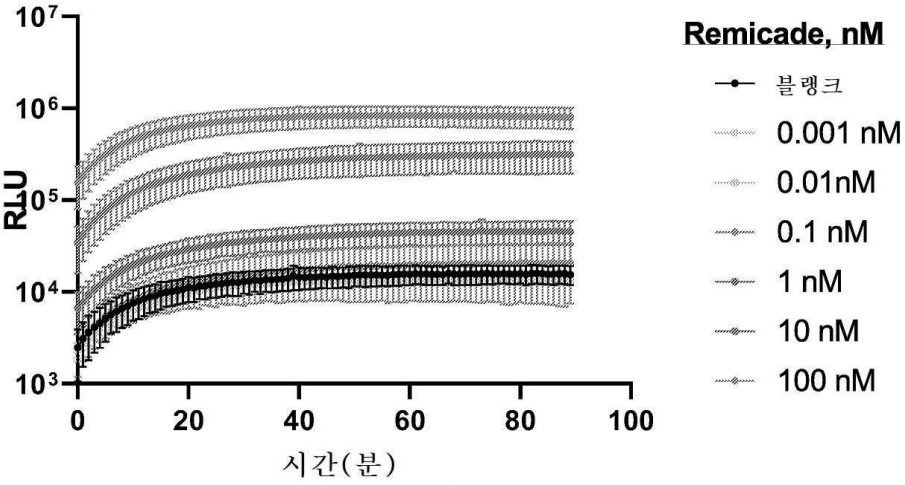
D:
증가된 양의 Remicade 의 존재 하에서 재구성 후 분할 NanoBiT 케이크의 광 출력

D
이중-BiT 케이크 형식 / remicade 검출

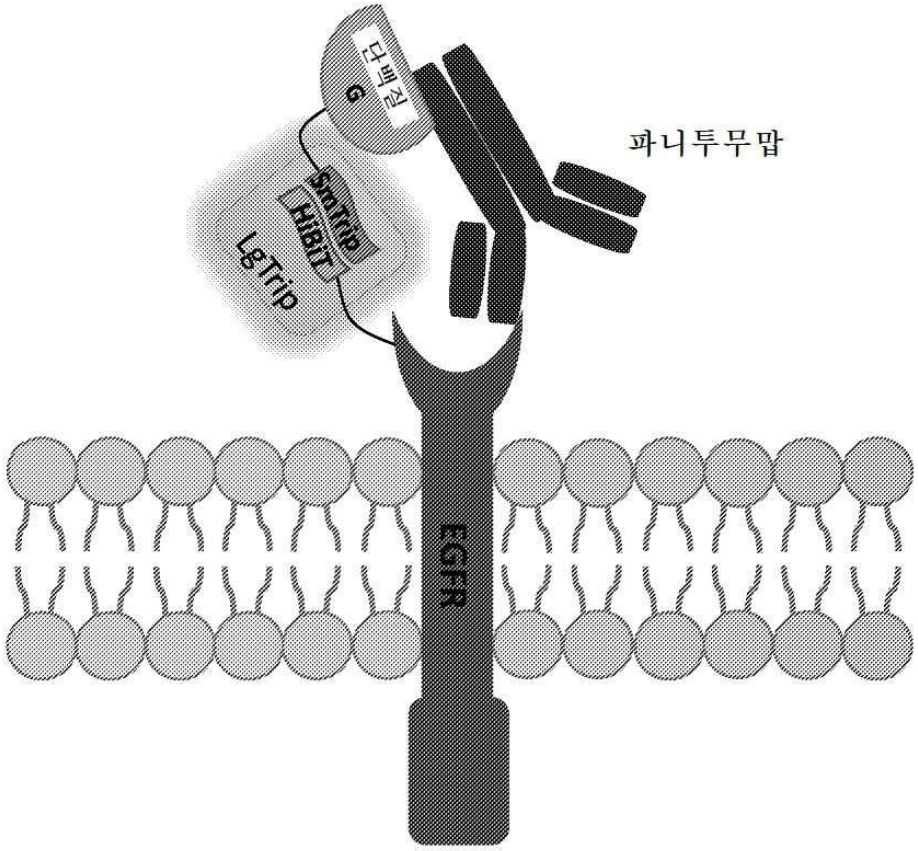


도면73

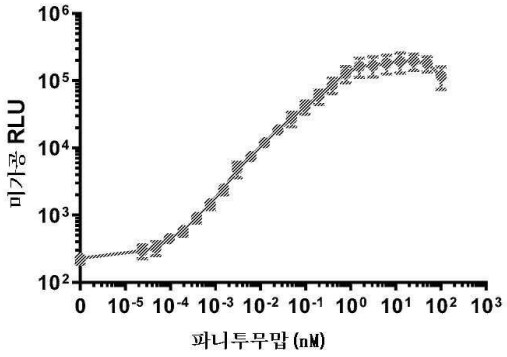
이중-Trip 케이크 형식/ remicade 검출



도면74

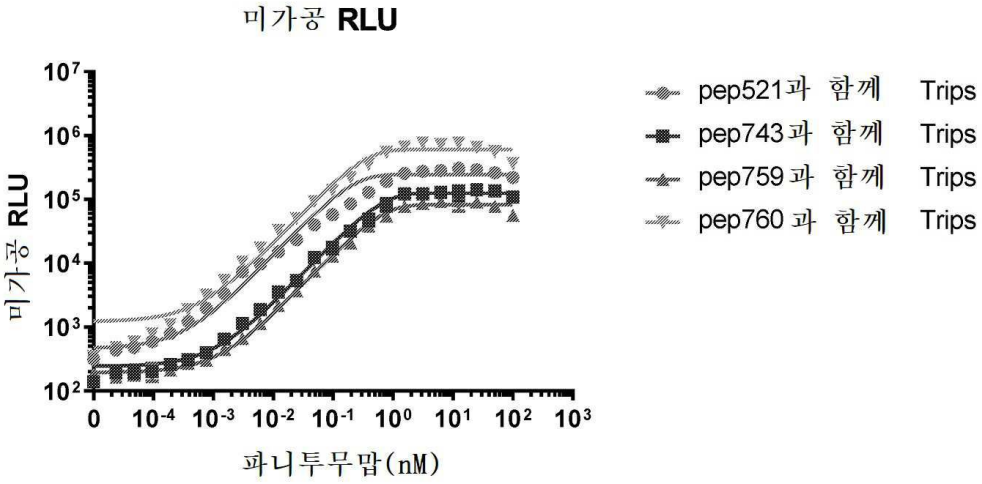


도면75

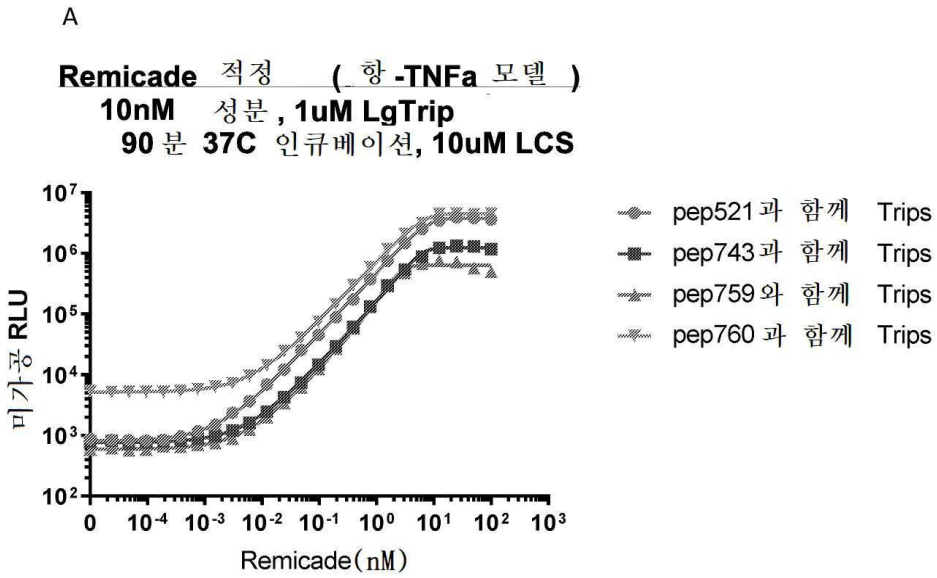


- 5nM SmTrip9- 단백질 G
- 20,000 SmTrip10-EGFR 발현 세포/웰
- 1uM LgTrip
- 37C 에서 1시간 인큐베이션
- Opti-MEM 분석 완충제
- 10uM 최종 LCS
- *n = 3 독립 실험*

도면76

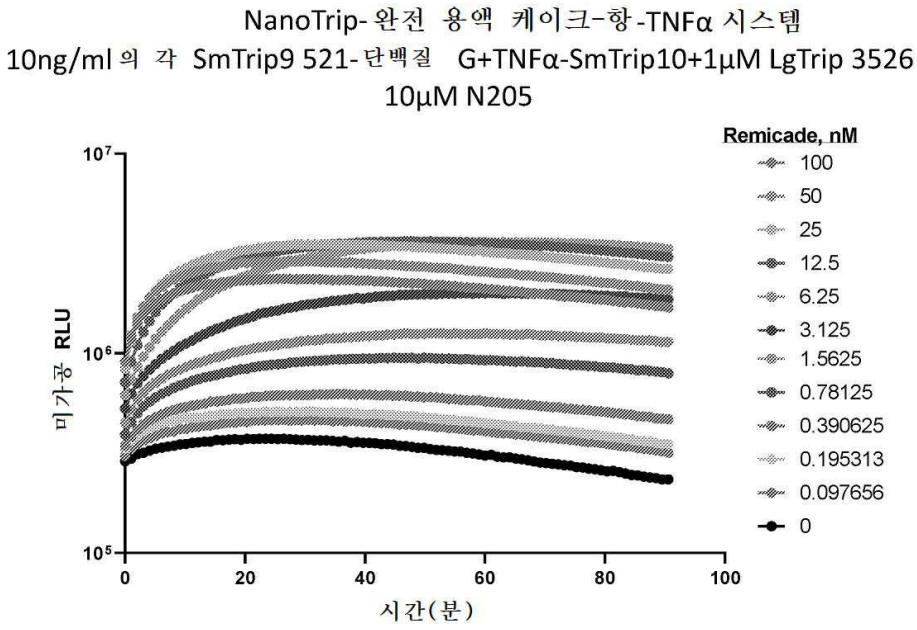

미가공 RLU
미가공 RLU
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
0 10^{-4} 10^{-3} 10^{-2} 10^{-1} 10^0 10^1 10^2 10^3
파니투무맙(nM)
pep521과 함께 Trips
pep743과 함께 Trips
pep759과 함께 Trips
pep760과 함께 Trips

도면77a

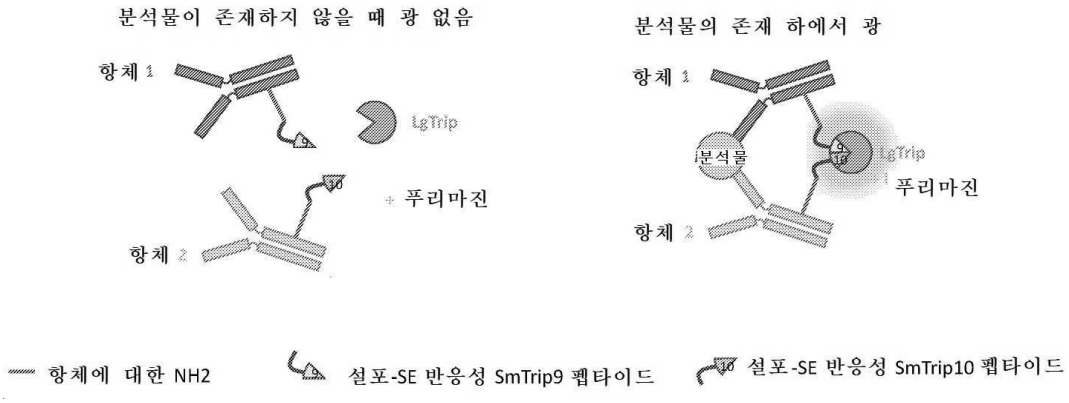

A
Remicade 적정 (항-TNFa 모델)
10nM 성분 , 1uM LgTrip
90 분 37C 인큐베이션, 10uM LCS
미가공 RLU
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
0 10^{-4} 10^{-3} 10^{-2} 10^{-1} 10^0 10^1 10^2 10^3
Remicade(nM)
pep521과 함께 Trips
pep743과 함께 Trips
pep759와 함께 Trips
pep760과 함께 Trips

도면77b

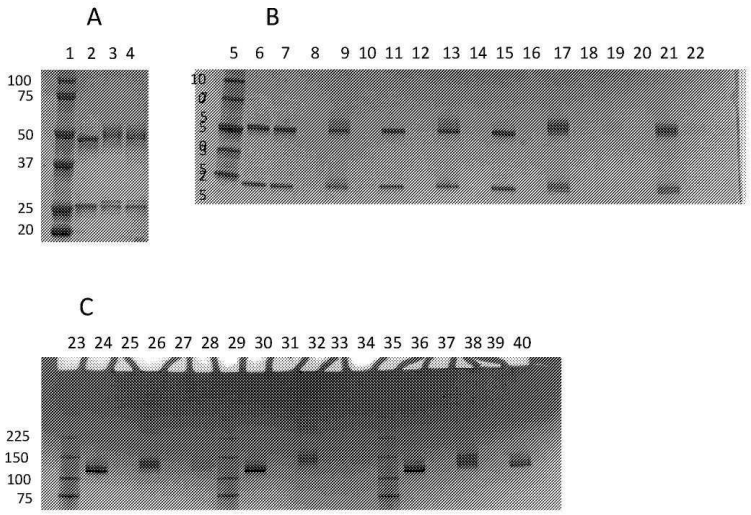
B


NanoTrip-완전 용액 케이크-항-TNFα 시스템
10ng/ml의 각 SmTrip9 521-단백질 G+TNFα-SmTrip10+1μM LgTrip 3526
10μM N205
Remicade, nM
100
50
25
12.5
6.25
3.125
1.5625
0.78125
0.390625
0.195313
0.097656
0
미가공 RLU
10^7
10^6
10^5
0
20
40
60
80
100
시간(분)

도면78

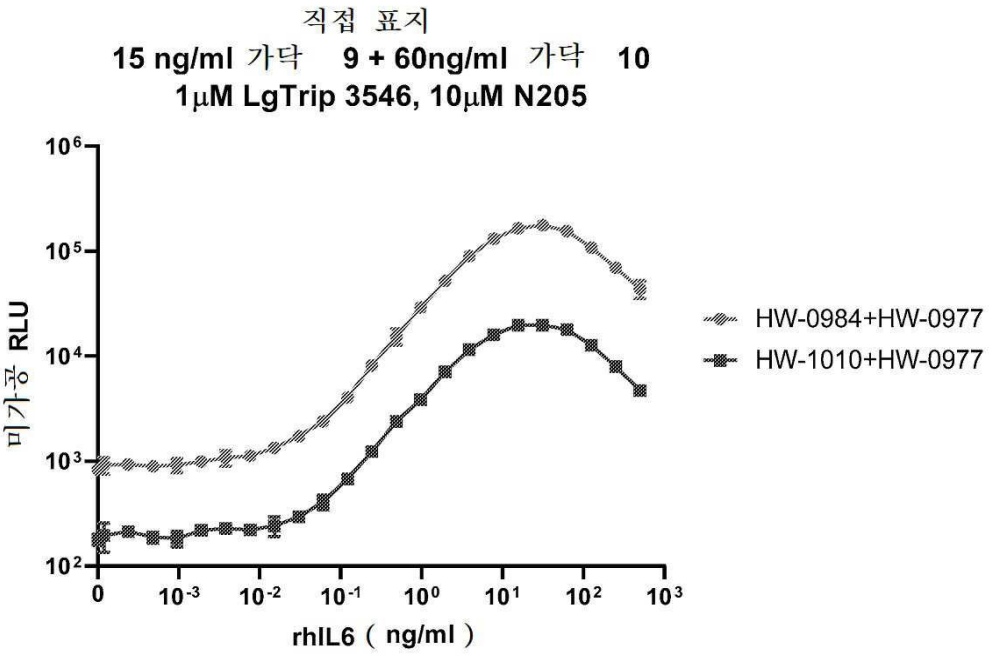

분석물이 존재하지 않을 때 광 없음
항체 1
LgTrip
푸리마진
항체 2
분석물의 존재 하에서 광
항체 1
분석물
LgTrip
푸리마진
항체 2
항체에 대한 NH2
설포-SE 반응성 SmTrip9 펩타이드
설포-SE 반응성 SmTrip10 펩타이드

도면79

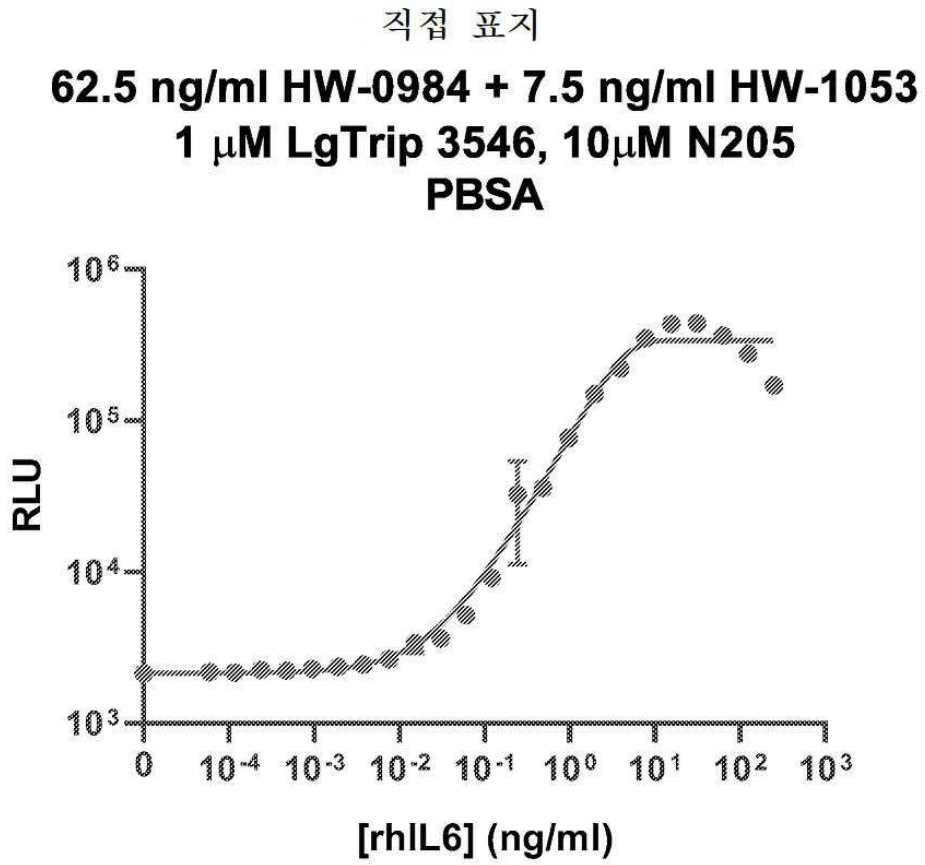


레인	샘플
1	PP 이중 젝 사다리
2	505E Ab 대조군
3	HW-0977 + 505E #2
4	HW-1053 + 505E
5	Promega 사다리
6	5IL6 Ab 대조군
7	5IL6 Ab 대조군
8	HW-1010 단독
9	5IL6 + HW-1010 rxn
10	HW-1010 단독-세정 후
11	5IL6 + HW-1010 rxn -세정 후
12	HW-1043 단독
13	5IL6 + HW-1043 rxn
14	HW-1043 단독-세정 후
15	5IL6 + HW-1043 – post clean
16	HW-1052 단독
17	5IL6 + HW-1052 rxn
18	HW-1052 단독-세정 후
19	5IL6 + HW-1052 rxn -세정 후
20	HW-1055 단독
21	5IL6 + HW-1055 rxn
22	5IL6 + HW-1055 rxn -세정 후
23	Promega 사다리
24	5IL6 Ab 대조군
25	HW-0984 단독
26	5IL6 +HW-0984 rxn
27	HW-0984 단독-세정 후
28	5IL6 + HW-0984 rxn -세정 후
29	Promega 사다리
30	5IL6 Ab 대조군
31	HW-1042 단독
32	5IL6 + HW-1042 rxn
33	HW-1042 단독-세정 후
34	5IL6 + HW-1042 rxn -세정 후
35	Promega 사다리
36	5IL6 Ab 대조군
37	HW-1050 단독
38	5IL6 +HW-1050 rxn
39	HW-1050 단독-세정 후
40	5IL6 + HW-1050 rxn -세정 후

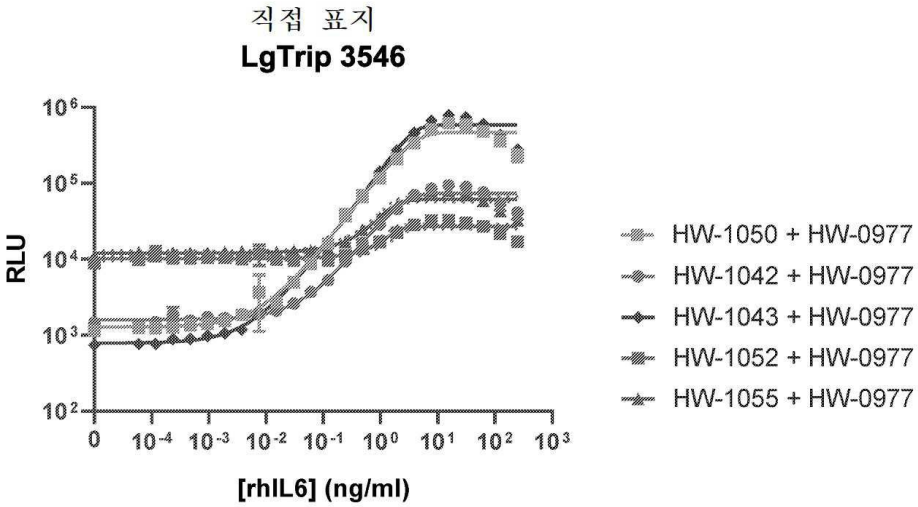
도면80



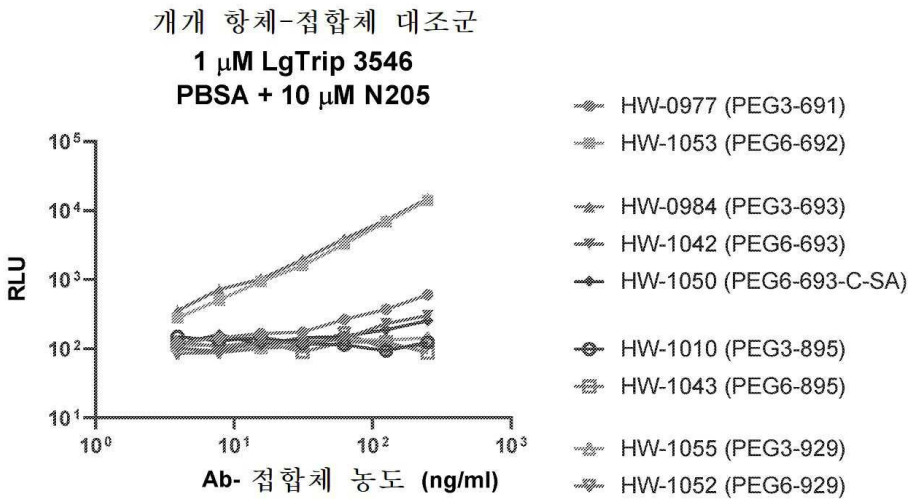
도면81


직접 표지
62.5 ng/ml HW-0984 + 7.5 ng/ml HW-1053
1 μM LgTrip 3546, 10μM N205
PBSA
RLU
[rhIL6] (ng/ml)

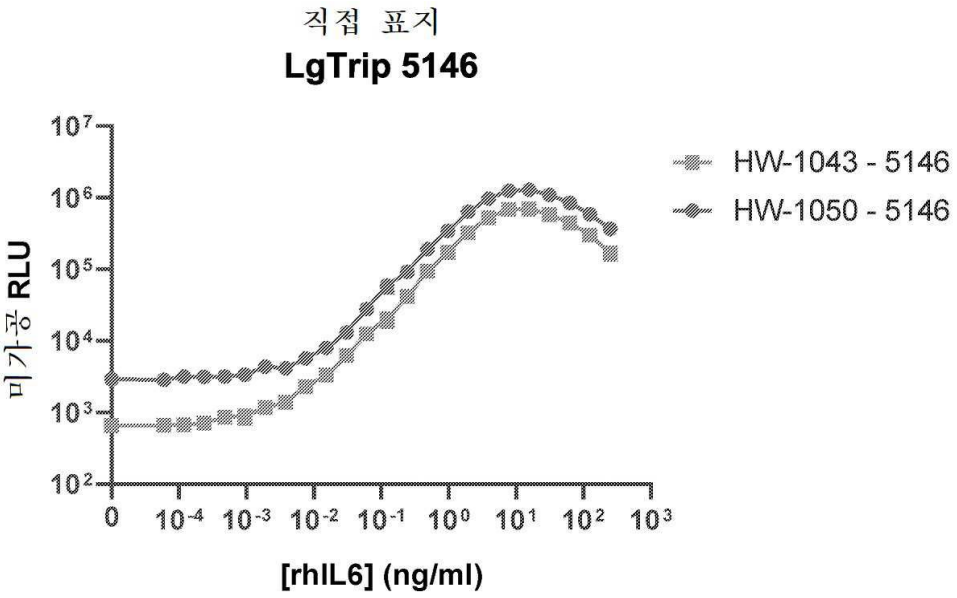
도면82


직접 표지
LgTrip 3546
RLU
[rhIL6] (ng/ml)
HW-1050 + HW-0977
HW-1042 + HW-0977
HW-1043 + HW-0977
HW-1052 + HW-0977
HW-1055 + HW-0977

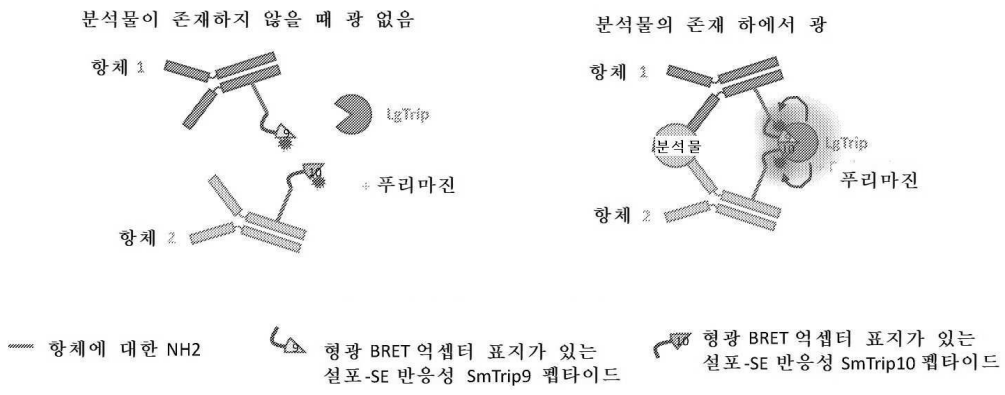
도면83



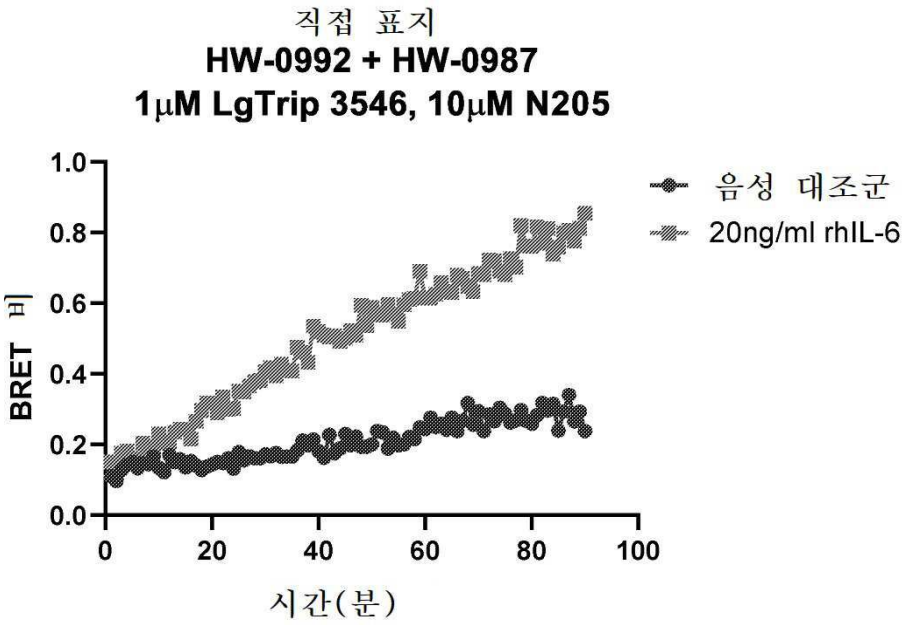
도면84



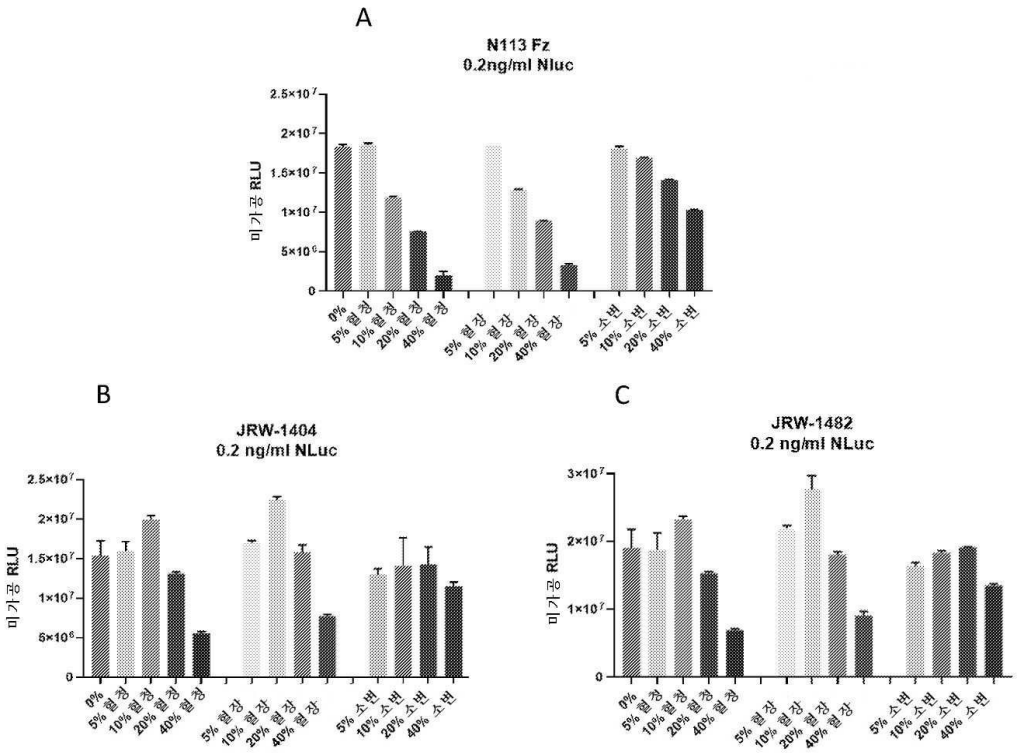
도면85



도면86



도면87



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> PROMEGA CORPORATION

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR ANALYTE DETECTION USING

BIOLUMINESCENCE

<130> WO/2020/210658

<140> PCT/US2020/027711

<141> 2020-04-10

<150> US 62/832052

<151> 2019-04-10

<160> 730

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 170

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 1

Met Phe Thr Leu Ala Asp Phe Val Gly Asp Trp Gln Gln Thr Ala Gly
1 5 10 15

Tyr Asn Gln Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Leu Ser Ser Leu Phe
20 25 30

Gln Ala Leu Gly Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Lys Val Val Leu Ser
35 40 45

Gly Glu Asn Gly Leu Lys Ala Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu
50 55 60

Gly Leu Ser Gly Phe Gln Met Gly Leu Ile Glu Met Ile Phe Lys Val
65 70 75 80

Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Ile Ile Leu His Tyr Gly
85 90 95

Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Ile Asp Tyr Phe Gly
100 105 110

Arg Pro Tyr Pro Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Gln Ile Thr Val
115 120 125

Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Tyr Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Asn Pro Asp Gly Ser Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Thr
145 150 155 160
Gly Trp Arg Leu Cys Glu Asn Ile Leu Ala
165 170

<210> 2
<211> 147
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 2

Met Phe Thr Leu Ala Asp Phe Val Gly Asp Trp Gln Gln Thr Ala Gly
1 5 10 15
Tyr Asn Gln Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Leu Ser Ser Leu Phe
20 25 30
Gln Ala Leu Gly Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Lys Val Val Leu Ser
35 40 45
Gly Glu Asn Gly Leu Lys Ala Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu
50 55 60
Gly Leu Ser Gly Phe Gln Met Gly Leu Ile Glu Met Ile Phe Lys Val
65 70 75 80
Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Ile Ile Leu His Tyr Gly
85 90 95
Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Ile Asp Tyr Phe Gly
100 105 110
Arg Pro Tyr Pro Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Gln Ile Thr Val
115 120 125
Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Tyr Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140
Asn Pro Asp
145

<210> 3
<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 3

Gly Ser Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10

<210> 4

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 4

Gly Val Thr Gly Trp Arg Leu Cys Glu Asn Ile Leu Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 171

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 5

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

1 5 10 15

Gly Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Glu Asn Gly Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr

50 55 60

Glu Gly Leu Ser Gly Asp Gln Met Gly Gln Ile Glu Lys Ile Phe Lys

65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu His Tyr

85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Ile Asp Tyr Phe

100 105 110

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

115 120 125

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Gly Trp Arg Leu Cys Glu Arg Ile Leu Ala

165 170

<210> 6

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 6

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

1 5 10 15

Gly Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Glu Asn Gly Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr

50 55 60

Glu Gly Leu Ser Gly Asp Gln Met Gly Gln Ile Glu Lys Ile Phe Lys

65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu His Tyr

85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Ile Asp Tyr Phe

100 105 110

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

115 120 125

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

Ile Asn Pro Asp

145

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 7

Gly Ser Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Val

1 5 10

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 8

Gly Val Thr Gly Trp Arg Leu Cys Glu Arg Ile Leu Ala

1 5 10

<210> 9

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223

> synthetic

<400> 9

Met Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala

1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr

50 55 60

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

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140
Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn
145 150 155

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 10
Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu Ile Leu
1 5 10

<210> 11
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220
><223> synthetic
<400> 11
Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
1 5 10

<210> 12
<211> 155
<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 12

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
145 150 155

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 13

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
1 5 10

<210> 14

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 14

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 15

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 16

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 16

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 17

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 17

Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 18

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Arg Arg Ile Ser

1 5 10

<210> 19

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 19

Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Arg Arg Ile Ser

1 5 10

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 20

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Arg

1 5 10

<210> 21

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 21

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 22

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 23

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<

400> 23

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 24

Gly Arg Leu Leu Phe Val Val Val Ile Glu Arg Tyr Arg

1 5 10

<210> 25

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 25

Arg Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Arg Trp Arg

1 5 10

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 26

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Arg Arg Ile Ser Cys

1 5 10

<210> 27

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 27

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Arg Cys

1 5 10

<210> 28

<211> 513

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 28

atggtgttta ccttggcaga tttcgttgga gactggcaac agacagctgg atacaaccaa 60

gatcaagtgt tagaacaagg aggattgtct agtctgttcc aagccctggg agtgtcagtc 120

accccaatcc agaaagttgt gctgtctggg gagaatgggt taaaagctga tattcatgtc 180

atcatccctt acgagggact cagtggtttt caaatgggtc tgattgaaat gatcttcaaa 240

gttgtttacc cagtggatga tcatcatttc aagattattc tccattatgg tacactcgtt 300

attgacggtg tgacaccaaa catgattgac tactttggac gcccttaccc tggaattgct 360

gtgtttgacg gcaagcagat cacagttact ggaactctgt ggaacggcaa caagatctat 420

gatgagcgcc tgatcaaccc agatggttca ctcctcttcc gcgttactat caatggagtc 480

accggatggc gcctttgcga gaacattctt gcc 513

<210> 29

<211> 549

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 29

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggc gacagacagc cggctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgt ttcagaatct cggggtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtcctgagc 180

ggtgaaaatg ggctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcggc 240

gaccaaatgg gccagatcga aaaaatttttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcacta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgatc 360

gactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcaa ccccgacggc 480

tccctgctgt tccgagtaac catcaacgga gtgaccggct ggcggctgtg cgaacgcatt 540

ctggcggtt 549

<210> 30

<211> 495

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 30

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgctgttcc gagtaaccat caacagccat 480

catcaccatc accac 495

<210> 31

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 31

gtgaccggct accggctgtt cgaggagatt ctg 33

<210> 32

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 32

gtgagcggct ggcggctgtt caagaagatt agc 33

<

210> 33

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 33

Met Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu
20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg
35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr
85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe
100 105 110

Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr
115 120 125

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140

Ile Thr Pro Asp

145

<210> 34

<211> 444

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 34

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgac 444

<210> 35

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 35

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val

1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val

115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn

130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

145 150 155

<210> 36

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 36

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgaag atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc caaaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acatgctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactgtaac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgac 465

<210> 37

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 37

Met Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala

1 5 10 15

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

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

Ile Thr Pro Asp
145

<210> 38
<211> 444
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 38
atggtcttca cactcgacga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60
gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120
actccgatca tgaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180
atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240
gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa caagctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360
gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420
gacgagcgcc tgatcacccc cgac 444

<210> 39

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 39

ggctccatgc tgttccgagt aaccatcaac agc 33

<210> 40

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 40

gtgagcggct ggcggctgtt caagaagatt agc 33

<210> 41

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 41

Met Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu
20 25 30

Phe Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Leu
35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Lys Ile Phe Lys
65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu His Tyr
85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Ile Asn Tyr Phe

100 105 110

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

115 120 125

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

Ile Thr Pro Asp

145

<210> 42

<211> 444

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 42

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgtttc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggattgt cctgagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaaa aatttttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgcactatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgatcaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgac 444

<210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 43

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Val

1 5 10

<210> 44

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 44

ggctccatgc tgttccgagt aaccatcaac 30

<210> 45

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 45

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
145 150 155

<210> 46

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 46

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgaag atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc caaaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acatgctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactgtaac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgac 465

<210> 47

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 47

ggctccatgc tgttccgagt aaccatcaac agcgtgagcg gctggcggct gttcaagaag 60

attagc 66

<210> 48

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 48

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 49

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 49

agcagctgga agcgcggctc catgctgttc cgagtaacca tcaacagc 48

<210> 50

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 50

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Asp Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Asp Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
145 150 155

<210> 51

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 51

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gatacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg atggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactgtaac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgac 465

<210> 52

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 52

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Ser Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
145 150 155

<210> 53

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 53

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga gcaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactgtaac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgac 465

<210> 54

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 54

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80
Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

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

<210> 55
<211> 465

<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 55

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60
cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120
cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180
ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240
cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300
ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcttcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactgtaac agggaccctg 420
tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgac 465

<210> 56
<211> 155
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 56

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15
Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

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

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

<210> 57
<211> 465

<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 57
atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60
cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120
cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180
ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240
cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgtgcgac ggcaaaaaga tcactgtaac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgac 465

<210> 58

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 58

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Ser Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
145 150 155

<210> 59

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 59

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcggg 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tctctgtaac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgac 465

<210> 60

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 60

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Ala Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
145 150 155

<210> 61

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 61

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactgcaac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgac 465

<210> 62

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 62

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgac 465

<210> 63

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 63

Met Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu
20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg
35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr
85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe
100 105 110

Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr
115 120 125

Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140

Ile Thr Pro Asp Gly
145

<210> 64

<211> 447

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 64

atggtcttca cactcgacga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatca tgaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa caagctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactaccaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggc 447

<210> 65

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 65

Met Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg
35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr

85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe
100 105 110

Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr
115 120 125

Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

Ile Thr Pro

145

<210> 66

<211> 441

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 66

atggtcttca cactcgacga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatca tgaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa caagctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactaccaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc c 441

<210> 67

<211> 146

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 67

Met Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala

1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg

35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr

50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
65 70 75 80
Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr
85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe
100 105 110
Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr
115 120 125
Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140
Ile Thr
145

<210> 68
<211> 438
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400>
> 68

atggtcttca cactcgacga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60
gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120
actccgatca tgaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180
atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240
gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300
atcgacgggg ttacgccgaa caagctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360
gtgttcgacg gcaaaaagat cactaccaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacc 438

<210> 69
<211> 150
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 69

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

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

Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr
115 120 125
Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140
Ile Thr Pro Asp Gly Ser
145 150

<210> 70
<211> 450
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 70

atggtcttca cactcgacga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60
gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatca tgaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180
atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240
gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300
atcgacgggg ttacgccgaa caagctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactaccaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggcagc 450

<210> 71

<211> 164

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 71

Met Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala
1 5 10 15

Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu
20 25 30

Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser
35 40 45

Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu
50 55 60

Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val
65 70 75 80

Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly
85 90 95

Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly
100 105 110

Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val
115 120 125

Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His His
145 150 155 160

His His His His

<210> 72

<211> 495

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 72

atgttcacac tcgaagattt cgttggggac tgggaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggattgtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 180

atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tcgaagaggt gtttaaggtg 240

gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc cctatggcac actggtaatc 300

gacggggtta cgccgaacat gctgaactat ttcggacggc cgtatgaagg catcgccgtg 360

ttcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg accctgtgga acggcaacaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg ctgttccgag taaccatcaa cagccatcat 480

caccatcacc actaa 495

<210> 73

<211> 163

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 73

Met Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr

1 5 10 15

Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln

20 25 30

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

35 40 45

Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr

85 90 95

Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg

100 105 110

Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr

115 120 125

Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr

130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His His His

145 150 155 160

His His His

<210> 74

<211> 492

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 74

atgacactcg aagatttcgt tggggactgg gaacagacag ccgcctacaa cctggaccaa 60

gtccttgaac agggaggtgt gtccagtttg ctgcagaatc tcgccgtgtc cgtaactccg 120

atccaaagga ttgtccggag cggtgaaaat gccctgaaga tcgacatcca tgtcatcatc 180

ccgtatgaag gtctgagcgc cgaccaaatg gcccagatcg aagaggtgtt taaggtggtg 240

taccctgtgg atgatcatca ctttaaggtg atcctgccct atggcacact ggtaatcgac 300

ggggttacgc cgaacatgct gaactatttc ggacggccgt atgaaggcat cgccgtgttc 360

gacggcaaaa agatcactgt aacagggacc ctgtggaacg gcaacaaaat tatcgacgag 420

cgcctgatca cccccgacgg ctccatgctg ttccgagtaa ccatcaacag ccatcatcac 480

catcaccact aa 492

<210> 75

<211> 162

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 75

Met Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn

1 5 10 15

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

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

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

<210> 76
<211> 489
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400
> 76
atgctcgaag atttcgttgg ggactgggaa cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc 60
cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc 120
caaaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg 180
tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac 240
cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg 300
gttacgccga acatgctgaa ctatttcgga cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac 360

ggcaaaaaga tcactgtaac agggaccctg tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc 420

ctgatcaccc ccgacggctc catgctgttc cgagtaacca tcaacagcca tcatcaccat 480

caccactaa 489

<210> 77

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 77

Met Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu
1 5 10 15

Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu
20 25 30

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

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

Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro
65 70 75 80

Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val
85 90 95

Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr
100 105 110

Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr
115 120 125

Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
130 135 140

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His His His His His
145 150 155 160

His

<210> 78

<211> 486

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 78

atggaagatt tcgttgggga ctgggaacag acagccgcct acaacctgga ccaagtcctt 60

gaacagggag gtgtgtccag tttgctgcag aatctcgccg tgtccgtaac tccgatccaa 120

aggattgtcc ggagcggtga aaatgccctg aagatcgaca tccatgtcat catcccgtat 180

gaaggtctga gcgccgacca aatggcccag atcgaagagg tgtttaaggt ggtgtaccct 240

gtggatgatc atcactttaa ggtgatcctg ccctatggca cactggtaat cgacggggtt 300

acgccgaaca tgctgaacta tttcggacgg ccgtatgaag gcatcgccgt gttcgacggc 360

aaaaagatca ctgtaacagg gaccctgtgg aacggcaaca aaattatcga cgagcgcctg 420

atcacccccg acggctccat gctgttccga gtaaccatca acagccatca tcaccatcac 480

cactaa 486

<210> 79

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 79

Met Phe Lys Lys Ile Ser Gly Ser Ser Gly Val Phe Thr Leu Glu Asp

1 5 10 15

Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val

20 25 30

Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser

35 40 45

Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp

85 90 95

His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly

100 105 110

Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile

115 120 125

Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn

130 135 140

Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met

145 150 155 160

Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His His His His His His

165 170

<210> 80

<211> 525

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 80

atgttcaaga agattagcgg ctcgagcggt gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac 60

tgggaacaga cagccgccta caacctggac caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt 120

ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact ccgatccaaa ggattgtccg gagcggtgaa 180

aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa 240

atggcccaga tcgaagaggt gtttaaggtg gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag 300

gtgatcctgc cctatggcac actggtaatc gacggggtta cgccgaacat gctgaactat 360

ttcggacggc cgtatgaagg catcgccgtg ttcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg 420

accctgtgga acggcaacaa aattatcgac gagcgcctga tcacccccga cggctccatg 480

ctgttccgag taaccatcaa cagccatcat caccatcacc actaa 525

<210> 81

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 81

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

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

Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly
130 135 140
Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu
145 150 155 160
Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His His His His His His
165 170

<210> 82
<211> 522
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 82
atgaagaaga ttagcggctc gagcggtgtc ttcacactcg aagatttcgt tggggactgg 60

gaacagacag ccgcctacaa cctggaccaa gtccttgaac agggaggtgt gtccagtttg 120
ctgcagaatc tcgccgtgtc cgtaactccg atccaaagga ttgtccggag cggtgaaaat 180
gccctgaaga tcgacatcca tgtcatcatc ccgtatgaag gtctgagcgc cgaccaaatg 240

gcccagatcg aagaggtgtt taaggtggtg taccctgtgg atgatcatca ctttaaggtg 300

atcctgccct atggcacact ggtaatcgac ggggttacgc cgaacatgct gaactatttc 360

ggacggccgt atgaaggcat cgccgtgttc gacggcaaaa agatcactgt aacagggacc 420

ctgtggaacg gcaacaaaat tatcgacgag cgcctgatca cccccgacgg ctccatgctg 480

ttccgagtaa ccatcaacag ccatcatcac catcaccact aa 522

<210> 83

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 83

Met Lys Ile Ser Gly Ser Ser Gly Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe
145 150 155 160

Arg Val Thr Ile Asn Ser His His His His His His

165 170

<210> 84

<211

> 519

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 84

atgaagatta gcggctcgag cggtgtcttc acactcgaag atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc caaaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acatgctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactgtaac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgacggctc catgctgttc 480

cgagtaacca tcaacagcca tcatcaccat caccactaa 519

<210> 85

<211> 171

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 85

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

1 5 10 15

Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln

20 25 30

Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe

85 90 95

Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro

100 105 110

Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe

115 120 125

Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Thr Ile Asn Ser His His His His His His

165 170

<210> 86

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 86

atgattagcg gctcgagcgg tgtcttcaca ctcgaagatt tcgttgggga ctgggaacag 60

acagccgcct acaacctgga ccaagtcctt gaacagggag gtgtgtccag tttgctgcag 120

aatctcgccg tgtccgtaac tccgatccaa aggattgtcc ggagcggtga aaatgccctg 180

aagatcgaca tccatgtcat catcccgtat gaaggtctga gcgccgacca aatggcccag 240

atcgaagagg tgtttaaggt ggtgtaccct gtggatgatc atcactttaa ggtgatcctg 300

ccctatggca cactggtaat cgacggggtt acgccgaaca tgctgaacta tttcggacgg 360

ccgtatgaag gcatcgccgt gttcgacggc aaaaagatca ctgtaacagg gaccctgtgg 420

aacggcaaca aaattatcga cgagcgcctg atcacccccg acggctccat gctgttccga 480

gtaaccatca acagccatca tcaccatcac cactaa 516

<210> 87

<211> 170

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 87

Met Ser Gly Ser Ser Gly Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp

1 5 10 15

Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly

20 25 30

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

35 40 45

Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His

50 55 60

Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile

65 70 75 80

Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys

85 90 95

Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn

100 105 110

Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp

115 120 125

Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Ile Asn Ser His His His His His His

165 170

<210> 88

<211> 513

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 88

atgagcggct cgagcggtgt cttcacactc gaagatttcg ttggggactg ggaacagaca 60

gccgcctaca acctggacca agtccttgaa cagggaggtg tgtccagttt gctgcagaat 120

ctcgccgtgt ccgtaactcc gatccaaagg attgtccgga gcggtgaaaa tgccctgaag 180

atcgacatcc atgtcatcat cccgtatgaa ggtctgagcg ccgaccaaat ggcccagatc 240

gaagaggtgt ttaaggtggt gtaccctgtg gatgatcatc actttaaggt gatcctgccc 300

tatggcacac tggtaatcga cggggttacg ccgaacatgc tgaactattt cggacggccg 360

tatgaaggca tcgccgtgtt cgacggcaaa aagatcactg taacagggac cctgtggaac 420

ggcaacaaaa ttatcgacga gcgcctgatc acccccgacg gctccatgct gttccgagta 480

accatcaaca gccatcatca ccatcaccac taa 513

<210> 89

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 89

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val

1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val

115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn

130 135 140

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

145 150 155

<210> 90

<211> 477

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 90

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgacggcag catgtaa 477

<210> 91

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 91

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val

115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn

130 135 140

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

145 150 155

<210> 92

<211> 480

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 92

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgacggcag catgctgtaa 480

<210> 93

<211> 160

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 93

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val

1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val

115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn

130 135 140

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

145 150 155 160

<210> 94

<211> 483

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 94

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgacggcag catgctgttc 480

taa 483

<210> 95

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 95

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
145 150

<210> 96

<211> 459

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 96

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatctaa 459

<210> 97

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 97

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn

130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

145 150

<210> 98

<211> 456

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 98

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgtaa 456

<210> 99

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 99

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val

1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val

115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn

130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg

145 150

<210> 100

<211> 453

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 100

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc taa 453

<210> 101

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 101

Met Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu
20 25 30

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

Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala
50 55 60

Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu
65 70 75 80

Thr Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Gly
85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Ser Gly Gly Ala Ile
100 105 110

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
115 120

<210> 102

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 102

atggtggcca tcctctggca tgagatgtgg catgaaggcc tggaagaggc atctcgtttg 60

tactttgggg aaaggaacgt gaaaggcatg tttgaggtgc tggagccctt gcatgctatg 120

atggaacggg gccccagac tctgaaggaa acatccttta atcaggccta tggtcgagat 180

ttaatggagg cccaagagtg gtgcaggaag tacatgaaat cagggaatgt caaggacctc 240

acccaagcct gggacctcta ttatcatgtg ttccgacgaa tcagtggtgg ttcaggtggt 300

ggcgggagcg gtggctcgag cagcggtgga gcgatcgtga gcggctggcg gctgttcaag 360

aagattagct aa 372

<210> 103

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 103

Met Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu
20 25 30

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

Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala
50 55 60

Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu
65 70 75 80

Thr Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Gly
85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Ser Gly Gly Ala Ile
100 105 110

Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
115 120 125

<210> 104

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 104

atggtggcca tcctctggca tgagatgtgg catgaaggcc tggaagaggc atctcgtttg 60

tactttgggg aaaggaacgt gaaaggcatg tttgaggtgc tggagccctt gcatgctatg 120

atggaacggg gccccccagac tctgaaggaa acatccttta atcaggccta tggtcgagat 180

ttaatggagg cccaagagtg gtgcaggaag tacatgaaat cagggaatgt caaggacctc 240

acccaagcct gggacctcta ttatcatgtg ttccgacgaa tcagtggtgg ttcaggtggt 300

ggcgggagcg gtggctcgag cagcggtgga gcgatcgtta gcgttagcgg ctggcgcctg 360

ttcaagaaga tcagctaa 378

<210> 105

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 105

Met Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu
20 25 30

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

Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala
50 55 60

Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu
65 70 75 80

Thr Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Gly
85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Ser Gly Gly Ala Ile
100 105 110

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser His His His His His
115 120 125

His

<210> 106

<211> 390

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 106

atggtggcca tcctctggca tgagatgtgg catgaaggcc tggaagaggc atctcgtttg 60

tactttgggg aaaggaacgt gaaaggcatg tttgaggtgc tggagccctt gcatgctatg 120

atggaacggg gcccccagac tctgaaggaa acatccttta atcaggccta tggtcgagat 180

ttaatggagg cccaagagtg gtgcaggaag tacatgaaat cagggaatgt caaggacctc 240

acccaagcct gggacctcta ttatcatgtg ttccgacgaa tcagtggtgg ttcaggtggt 300

ggcgggagcg gtggctcgag cagcggtgga gcgatcgtga gcggctggcg gctgttcaag 360

aagattagcc atcatcacca tcaccactaa 390

<210> 107

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 107

Met Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu
20 25 30

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

Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala
50 55 60

Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu
65 70 75 80

Thr Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Gly
85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Ser Gly Gly Ala Ile
100 105 110

Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser His His His
115 120 125

His His His
130

<210> 108

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 108

atggtggcca tcctctggca tgagatgtgg catgaaggcc tggaagaggc atctcgtttg 60

tactttgggg aaaggaacgt gaaaggcatg tttgaggtgc tggagccctt gcatgctatg 120

atggaacggg gccccccagac tctgaaggaa acatccttta atcaggccta tggtcgagat 180

ttaatggagg cccaagagtg gtgcaggaag tacatgaaat cagggaatgt caaggacctc 240

acccaagcct gggacctcta ttatcatgtg ttccgacgaa tcagtggtgg ttcaggtggt 300

ggcgggagcg gtggctcgag cagcggtgga gcgatcgtta gcgtgagcgg ctggcggctg 360

ttcaagaaga ttagccatca tcaccatcac cactaa 396

<210> 109

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 109

Met Lys His His His His His His Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met
1 5 10 15

Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg
20 25 30

Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met
35 40 45

Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr

50 55 60

Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys
65 70 75 80

Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His
85 90 95

Val Phe Arg Arg Ile Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Ser Gly Trp Arg
100 105 110

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

115

<210> 110

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 110

atgaaacatc accatcacca tcatgtggcc atcctctggc atgagatgtg gcatgaaggc 60

ctggaagagg catctcgttt gtactttggg gaaaggaacg tgaaaggcat gtttgaggtg 120

ctggagccct tgcatgctat gatggaacgg ggcccccaga ctctgaagga aacatccttt 180

aatcaggcct atggtcgaga tttaatggag gcccaagagt ggtgcaggaa gtacatgaaa 240

tcagggaatg tcaaggacct cacccaagcc tgggacctct attatcatgt gttccgacga 300

atcagtggtg gttcaggtgg tgtgagcggc tggcggctgt tcaagaagat tagctaa 357

<210> 111

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 111

Met Lys His His His His His His Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met

1 5 10 15

Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg

20 25 30

Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met

35 40 45

Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr

50 55 60

Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys

65 70 75 80

Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His

85 90 95

Val Phe Arg Arg Ile Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

115 120

<210> 112

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 112

atgaaacatc accatcacca tcatgtggcc atcctctggc atgagatgtg gcatgaaggc 60

ctggaagagg catctcgttt gtactttggg gaaaggaacg tgaaaggcat gtttgaggtg 120

ctggagccct tgcatgctat gatggaacgg ggcccccaga ctctgaagga aacatccttt 180

aatcaggcct atggtcgaga tttaatggag gcccaagagt ggtgcaggaa gtacatgaaa 240

tcagggaatg tcaaggacct cacccaagcc tgggacctct attatcatgt gttccgacga 300

atcagtggtg gttcaggtgg tggcgggagc ggtggcgtga gcggctggcg gctgttcaag 360

aagattagct aa 372

<210> 113

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 113

Met Lys His His His His His His Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met

1 5 10 15

Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg

20 25 30

Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met

35 40 45

Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr

50 55 60

Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys

65 70 75 80

Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His

85 90 95

Val Phe Arg Arg Ile Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Ser Ser Ser Gly Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

115 120 125

<210> 114

<211> 387

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 114

atgaaacatc accatcacca tcatgtggcc atcctctggc atgagatgtg gcatgaaggc 60

ctggaagagg catctcgttt gtactttggg gaaaggaacg tgaaaggcat gtttgaggtg 120

ctggagccct tgcatgctat gatggaacgg ggcccccaga ctctgaagga aacatccttt 180

aatcaggcct atggtcgaga tttaatggag gcccaagagt ggtgcaggaa gtacatgaaa 240

tcagggaatg tcaaggacct cacccaagcc tgggacctct attatcatgt gttccgacga 300

atcagtggtg gttcaggtgg tggcgggagc ggtggctcga gcagcggtgg agtgagcggc 360

tggcggctgt tcaagaagat tagctaa 387

<210> 115

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 115

Met Lys His His His His His His Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met

1 5 10 15

Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg

20 25 30

Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met

35 40 45

Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr

50 55 60

Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys
65 70 75 80

Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His
85 90 95

Val Phe Arg Arg Ile Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Ser Val Ser Gly
100 105 110

Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
115 120

<210> 116

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 116

atgaaacatc accatcacca tcatgtggcc atcctctggc atgagatgtg gcatgaaggc 60

ctggaagagg catctcgttt gtactttggg gaaaggaacg tgaaaggcat gtttgaggtg 120

ctggagccct tgcatgctat gatggaacgg ggcccccaga ctctgaagga aacatccttt 180

aatcaggcct atggtcgaga tttaatggag gcccaagagt ggtgcaggaa gtacatgaaa 240

tcagggaatg tcaaggacct cacccaagcc tgggacctct attatcatgt gttccgacga 300

atcagtggtg gttcaggtgg tgttagcgtt agcggctggc gcctgttcaa gaagatcagc 360

taa 363

<210> 117

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 117

Met Lys His His His His His His Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met
1 5 10 15

Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg
20 25 30

Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met
35 40 45
Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr
50 55 60

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

<210> 118

<211> 378
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 118
atgaaacatc accatcacca tcatgtggcc atcctctggc atgagatgtg gcatgaaggc 60
ctggaagagg catctcgttt gtactttggg gaaaggaacg tgaaaggcat gtttgaggtg 120
ctggagccct tgcatgctat gatggaacgg ggcccccaga ctctgaagga aacatccttt 180
aatcaggcct atggtcgaga tttaatggag gcccaagagt ggtgcaggaa gtacatgaaa 240
tcagggaatg tcaaggacct cacccaagcc tgggacctct attatcatgt gttccgacga 300
atcagtggtg gttcaggtgg tggcgggagc ggtggcgtta gcgttagcgg ctggcgcctg 360

ttcaagaaga tcagctaa 378

<210> 119
<211> 130
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 119
Met Lys His His His His His His Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met

1 5 10 15

Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg

20 25 30

Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met

35 40 45

Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr

50 55 60

Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys

65 70 75 80

Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His

85 90 95

Val Phe Arg Arg Ile Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Ser Ser Ser Gly Gly Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys

115 120 125

Ile Ser

130

<210> 120

<211> 393

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 120

atgaaacatc accatcacca tcatgtggcc atcctctggc atgagatgtg gcatgaaggc 60

ctggaagagg catctcgttt gtactttggg gaaaggaacg tgaaaggcat gtttgaggtg 120

ctggagccct tgcatgctat gatggaacgg ggcccccaga ctctgaagga aacatccttt 180

aatcaggcct atggtcgaga tttaatggag gcccaagagt ggtgcaggaa gtacatgaaa 240

tcagggaatg tcaaggacct cacccaagcc tgggacctct attatcatgt gttccgacga 300

atcagtggtg gttcaggtgg tggcgggagc ggtggctcga gcagcggtgg agttagcgtt 360

agcggctggc gcctgttcaa gaagatcagc taa 393

<210> 121

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 121

Met Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Ser Ser Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Val Gln Val Glu
20 25 30

Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr
35 40 45

Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Phe Asp
50 55 60

Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln
65 70 75 80

Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly
85 90 95

Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr
100 105 110

Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val
115 120 125

Glu Leu Leu Lys Leu Glu
130

<210> 122

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 122

atgggctcca tgctgttccg agtaaccatc aacagctcga gttcaggtgg tggcgggagc 60

ggtggaggga gcagcggtgg aggagtgcag gtggaaacca tctccccagg agacgggcgc 120

accttcccca agcgcggcca gacctgcgtg gtgcactaca ccgggatgct tgaagatgga 180

aagaaatttg attcctcccg ggacagaaac aagcccttta agtttatgct aggcaagcag 240

gaggtgatcc gaggctggga agaaggggtt gcccagatga gtgtgggtca gagagccaaa 300

ctgactatat ctccagatta tgcctatggt gccactgggc acccaggcat catcccacca 360

catgccactc tcgtcttcga tgtggagctt ctaaaactgg aataa 405

<210> 123

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 123

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

1 5 10 15

Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu

20 25 30

Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys

35 40 45

Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala

85 90 95

Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu Gly Gly Ser Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Ser Gly Gly Ala Ile Gly Ser Met

115 120 125

Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

130 135

<210> 124

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 124

atgggagtgc aggtggaaac catctcccca ggagacgggc gcaccttccc caagcgcggc 60

cagacctgcg tggtgcacta caccgggatg cttgaagatg gaaagaaatt tgattcctcc 120

cgggacagaa acaagccctt taagtttatg ctaggcaagc aggaggtgat ccgaggctgg 180

gaagaagggg ttgcccagat gagtgtgggt cagagagcca aactgactat atctccagat 240

tatgcctatg gtgccactgg gcacccaggc atcatcccac cacatgccac tctcgtcttc 300

gatgtggagc ttctaaaact ggaaggtggt tcaggtggtg gcgggagcgg tggctcgagc 360

agcggtggag cgatcggctc catgctgttc cgagtaacca tcaacagc 408

<210> 125

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 125

Met Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg
35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr

85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe
100 105 110

Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr
115 120 125

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His

145 150 155 160

His His His His His

165

<210> 126

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 126

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgctgttcc gagtaaccat caacagccat 480

catcaccatc accactaa 498

<210> 127

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 127

Asn Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn

1 5 10

<210> 128

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 128

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

1 5 10

<210> 129

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 129

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn

1 5 10

<210> 130

<211> 11

<212> PRT

<213

> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 130

Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn

1 5 10

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 131

Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn

1 5 10

<210> 132

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 132

Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 133

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 133

Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 134

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 134

Val Ser Gly Trp Arg Leu

1 5

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 135

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe

1 5

<210

> 136

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 136

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys

1 5

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 137

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys

1 5

<210> 138

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 138

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile

1 5 10

<210> 139

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 139

Val Ser Gly Trp Arg Leu Tyr Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 140

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 140

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Ala

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 141

<211> 22

<

212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 141

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Thr Gly Tyr Arg

1 5 10 15

Leu Phe Glu Glu Ile Leu

20

<210> 142

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 142

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Ser Ser Trp Lys Arg

1 5 10 15

<210> 143

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 143

Val Ser Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 144

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 144

Val Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 145

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 145

Ser Ser Trp Lys Arg Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 146

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 146

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 147

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 147

Ser Ser Trp Lys Arg Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10 15

Ser

<210> 148

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 148

Ser Ser Trp Lys Arg Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10 15

Asn Ser

<210> 149

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 149

Ser Ser Trp Lys Arg Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val

1 5 10 15

<210> 150

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 150

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val

1 5 10 15

<210> 151

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 151

Ser Ser Trp Lys Arg Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10 15

Ser Val

<210> 152

<211> 19

<

212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 152

Ser Ser Trp Lys Arg Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10 15

Asn Ser Val

<210> 153

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 153

Ser Ser Trp Lys Arg Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val

1 5 10 15

Ser

<210> 154

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 154

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser

1 5 10 15

<210> 155

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 155

Ser Ser Trp Lys Arg Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10 15

Ser Val Ser

<210> 156

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 156

Ser Ser Trp Lys Arg Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10 15

Asn Ser Val Ser

20

<210> 157

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 157

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10 15

<210> 158

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 158

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10

<210> 159

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 159

Ser Ser Trp Lys Arg Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10

<210> 160

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 160

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10

<210> 161

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 161

Ser Ser Trp Lys Arg Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10 15

<210> 162

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 162

Ser Ser Trp Lys Arg Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10 15

Asn

<210> 163

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 163

Ser Ser Trp Lys Arg Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10

<210> 164

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 164

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10

<210> 165

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 165

Ser Ser Trp Lys Arg Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10 15

<210> 166

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 166

Ser Ser Trp Lys Arg Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10 15

<210> 167

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 167

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Val Phe Thr Leu

1 5 10 15

<210> 168

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 168

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Val Phe Thr

1 5 10

<210> 169

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 169

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Val Phe

1 5 10

<210> 170

<211

> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 170

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Val

1 5 10

<210> 171

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 171

Val Ser Gly Trp Arg Leu Cys Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 172

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 172

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Gly Ser Met Leu Phe

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Ser

20

<210> 173

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 173

Ser Ser Trp Lys Arg Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 174

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 174

Ser Ser Trp Lys Arg Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 175

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 175

Ser Ser Trp Lys Arg Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 176

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 176

Ser Ser Trp Lys Arg Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr

1 5 10 15

Ile Asn Ser

<210> 177

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 177

Ser Ser Trp Lys Arg Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val

1 5 10 15

Thr Ile Asn Ser

20

<210> 178

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 178

Ser Ser Trp Lys Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg

1 5 10 15

Val Thr Ile Asn Ser

20

<210> 179

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 179

Ser Ser Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10 15

<210> 180

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 180

Ser Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Ser

1 5 10 15

<210> 181

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 181

Ser Trp Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 182

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 182

Ser Ser Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys

1 5 10

<210> 183

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 183

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Tyr Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 184

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 184

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Trp Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 185

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 185

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu His Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 186

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 186

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 187

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 187

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Lys Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 188

<211> 16

<212> PRT

<

213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 188

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Arg Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 189

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 189

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Phe Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 190

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 190

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Trp Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 191

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 191

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Ser Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 192

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 192

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Gln Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 193

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 193

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Asn Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 194

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 194

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

Cys

<210> 195

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 195

Cys Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 196

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 196

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 197

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 197

Lys Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 198

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 198

Gly Ser Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Thr Gly Trp Arg

1 5 10 15

Leu Cys Glu Asn Ile Leu Ala

20

<210> 199

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223>

synthetic

<400> 199

Gly Ser Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Val Gly Val Thr Gly Trp

1 5 10 15

Arg Leu Cys Glu Arg Ile Leu Ala

20

<210> 200

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 200

Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 201

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 201

Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 202

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 202

Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5

<210> 203

<211> 501

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 203

atggtgagcg gctggcggct gttcaagaag attagccacc atcaccatca ccatcatcac 60

ttcacactcg acgatttcgt tggggactgg gaacagacag ccgcctacaa cctggaccaa 120

gtccttgaac agggaggtgt gtccagtttg ctgcagaatc tcgccgtgtc cgtaactccg 180

atcatgagga ttgtccggag cggtgaaaat gccctgaaga tcgacatcca tgtcatcatc 240

ccgtatgaag gtctgagcgc cgaccaaatg gcccagatcg aagaggtgtt taaggtggtg 300

taccctgtgg atgatcatca ctttaaggtg atcctgccct atggcacact ggtaatcgac 360

ggggttacgc cgaacaagct gaactatttc ggacggccgt atgaaggcat cgccgtgttc 420

gacggcaaaa agatcactac cacagggacc ctgtggaacg gcaacaaaat tatcgacgag 480

cgcctgatca cccccgacta a 501

<210> 204

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 204

Met Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser His His His His

1 5 10 15

His His His His Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln

20 25 30

Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser

35 40 45

Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile

50 55 60

Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile

65 70 75 80

Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val

85 90 95

Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu

100 105 110

Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn

115 120 125

Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys

130 135 140

Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu

145 150 155 160

Arg Leu Ile Thr Pro Asp

165

<210> 205

<211> 510

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 205

atgaaacatc accatcacca tcatgtgagc ggctggcggc tgttcaagaa gattagcggc 60

agctccggtt tcacactcga cgatttcgtt ggggactggg aacagacagc cgcctacaac 120

ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc 180

gtaactccga tcatgaggat tgtccggagc ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat 240

gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt 300

aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg 360

gtaatcgacg gggttacgcc gaacaagctg aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc 420

gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactacc acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt 480

atcgacgagc gcctgatcac ccccgactaa 510

<210> 206

<211> 169

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 206

Met Lys His His His His His His Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys
1 5 10 15
Lys Ile Ser Gly Ser Ser Gly Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp
20 25 30
Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly

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

100 105 110
Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn
115 120 125
Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp
130 135 140
Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile
145 150 155 160
Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
165

<210> 207
<211> 366
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 207
atggtggcca tcctctggca tgagatgtgg catgaaggcc tggaagaggc atctcgtttg 60
tactttgggg aaaggaacgt gaaaggcatg tttgaggtgc tggagccctt gcatgctatg 120
atggaacggg gcccccagac tctgaaggaa acatccttta atcaggccta tggtcgagat 180
ttaatggagg cccaagagtg gtgcaggaag tacatgaaat cagggaatgt caaggacctc 240

acccaagcct gggacctcta ttatcatgtg ttccgacgaa tcagtggtgg ttcaggtggt 300

ggcgggagcg gtggctcgag cagcggtgga gtgagcggct ggcggctgtt caagaagatt 360

agctaa 366

<210> 208

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 208

Met Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu
20 25 30

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

Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala
50 55 60

Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu
65 70 75 80

Thr Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Gly
85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Ser Gly Gly Val Ser
100 105 110

Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
115 120

<210> 209

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 209

atggtggcca tcctctggca tgagatgtgg catgaaggcc tggaagaggc atctcgtttg 60

tactttgggg aaaggaacgt gaaaggcatg tttgaggtgc tggagccctt gcatgctatg 120

atggaacggg gccccccagac tctgaaggaa acatccttta atcaggccta tggtcgagat 180

ttaatggagg cccaagagtg gtgcaggaag tacatgaaat cagggaatgt caaggacctc 240

acccaagcct gggacctcta ttatcatgtg ttccgacgaa tcagtggtgg ttcaggtggt 300

ggcgggagcg gtggctcgag cagcggtgga gttagcgtta gcggctggcg cctgttcaag 360

aagatcagct aa 372

<210> 210

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 210

Met Val Ala Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Ser Gly Gly Val Ser

100 105 110

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

115 120

<210> 211

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 211

atgggagtgc aggtggaaac catctcccca ggagacgggc gcaccttccc caagcgcggc 60

cagacctgcg tggtgcacta caccgggatg cttgaagatg gaaagaaatt tgattcctcc 120

cgggacagaa acaagccctt taagtttatg ctaggcaagc aggaggtgat ccgaggctgg 180

gaagaagggg ttgcccagat gagtgtgggt cagagagcca aactgactat atctccagat 240

tatgcctatg gtgccactgg gcacccaggc atcatcccac cacatgccac tctcgtcttc 300

gatgtggagc ttctaaaact ggaaggtggt tcaggtggtg gcgggagcgg tggctcgagc 360

agcggtgga 369

<210> 212

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 212

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

1 5 10 15

Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu

20 25 30

Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys

35 40 45

Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala

85 90 95

Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu Gly Gly Ser Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Ser Gly Gly

115 120

<210> 213

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 213

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val

1 5 10

<210> 214

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 214

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser

1 5 10

<210> 215

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 215

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly

1 5 10

<210> 216

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 216

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp

1 5 10

<210> 217

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 217

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Lys

1 5 10

<210> 218

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 218

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10

<210> 219

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 219

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly

1 5 10

<210> 220

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 220

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp

1 5 10 15

<210> 221

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 221

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

<210> 222

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 222

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Lys

1 5 10 15

<210> 223

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 223

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys

1 5 10

<210> 224

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 224

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 225

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 225

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys
1 5 10

<210> 226

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 226

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Ser
1 5 10

<210> 227

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 227

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser
1 5

<210> 228

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 228

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys
1 5

<210> 229

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 229

Met Leu Phe Arg Val Lys Ile Asn Ser

1 5

<210> 230

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 230

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Ser

1 5 10

<210> 231

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 231

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Lys Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 232

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 232

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser

1 5 10

<210> 233

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 233

Met Leu Phe Arg Val Asn Ile Asn Ser

1 5

<210> 234

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 234

Met Leu Phe Arg Val Trp Ile Asn Ser

1 5

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 235

Leu Leu Phe Arg Val Lys Ile Asn Ser

1 5

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 236

Phe Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5

<210> 237

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 237

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

Val

<210> 238

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 238

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

Val Ser

<210> 239

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 239

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser

1 5 10 15

Gly

<210> 240

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 240

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser

1 5 10 15

Gly Trp

<210> 241

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 241

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser

1 5 10 15

Gly Trp Arg

<210> 242

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 242

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser

1 5 10 15

Gly Trp Lys

<210> 243

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 243

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Lys

1 5 10

<210> 244

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 244

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

Val Ser Gly

<210> 245

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 245

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

Val Ser Gly Trp

20

<210> 246

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 246

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

Val Ser Gly Trp Arg

20

<210> 247

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 247

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

Val Ser Gly Trp Lys

20

<210> 248

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 248

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Tyr Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 249

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 249

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Lys Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 250

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 250

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Arg Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 251

<211> 16

<212> PRT

<

213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 251

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Trp Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 252

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 252

Ser Ser Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser Val

1 5 10 15

<210> 253

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 253

Ser Ser Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser Val

1 5 10 15

Ser

<210> 254

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 254

Ser Ser Trp Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Lys Ser

1 5 10 15

<210> 255

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 255

Lys Arg Ser Ser Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser

1 5 10 15

<210> 256

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 256

Ser Ser Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser

1 5 10

<210> 257

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 257

Lys Arg Ser Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser

1 5 10

<210> 258

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 258

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 259

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 259

Gly Ser Met Leu Phe Arg Lys Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 260

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 260

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Lys Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 261

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 261

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys

1 5 10

<210> 262

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 262

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 263

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 263

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys

1 5 10

<210> 264

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 264

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 265

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 265

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys

1 5 10

<210> 266

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 266

Gly Ser Met Arg Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 267

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 267

Gly Ser Met Arg Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys

1 5 10

<210> 268

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 268

Gly Asp Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys
1 5 10

<210> 269

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 269

Gly Asp Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys
1 5 10

<210> 270

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 270

Gly Ser Met Asp Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys
1 5 10

<210> 271

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 271

Gly Ser Met Asp Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys
1 5 10

<210> 272

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 272

Gly Glu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 273

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 273

Gly Ser Met Glu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 274

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 274

Gly Ser Met Glu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys

1 5 10

<210> 275

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 275

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys Val Lys

1 5 10

<210> 276

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 276

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser Val Lys

1 5 10

<210> 277

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 277

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser Lys

1 5 10

<210> 278

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400

> 278

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 279

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 279

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys Lys

1 5 10

<210> 280

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 280

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 281

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 281

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5

<210> 282

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 282

Met Leu Phe Val Thr Ile Asn Ser Val

1 5

<210> 283

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 283

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser

1 5 10

<210> 284

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 284

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10

<210> 285

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 285

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5

<210> 286

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 286

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5

<210> 287

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 287

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5

<210> 288

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 288

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5

<210> 289

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 289

Ser Ser Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser
1 5 10 15

<210> 290

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 290

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Gly Val Ser Gly Trp
1 5 10 15
Ala Leu Phe Lys Lys Ile Ser
20

<210> 291

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 291

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Gly Val Ser Gly Trp
1 5 10 15

Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
20

<210> 292

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 292

Val Ser Gly Trp Ala Leu Phe Lys Lys Ile Ser
1 5 10

<210> 293

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 293

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Val Ser
1 5 10 15

Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
20 25

<210> 294

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 294

Met Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu
20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg
35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr
85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe
100 105 110

Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr
115 120 125

Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

Ile Thr Pro Asp

145

<210> 295

<211> 444

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 295

atggtcttca cactcgacga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatca tgaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa caagctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactaccaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgac 444

<210> 296

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 296

Met Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala

1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg

35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr

50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys

65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr

85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe

100 105 110

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

115 120 125

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

Ile Thr Pro Asp

145

<210> 297

<211> 444

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 297

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgac 444

<210> 298

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 298

Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 299

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 299

Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 300

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 300

Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5

<210> 301

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 301

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Gly Val Ser Gly Trp

1 5 10 15

Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 302

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 302

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 303

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 303

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 304

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 304

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 305

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 305

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 306

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 306

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Lys Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 307

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 307

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 308

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 308

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Arg Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 309

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 309

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Asp Trp Lys

1 5 10

<210> 310

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 310

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 311

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 311

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Glu Trp Lys

1 5 10

<210> 312

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 312

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 313

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 313

Gly Ser Met Arg Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 314

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 314

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

1 5 10

<210> 315

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 315

Gly Ser Met Glu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 316

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 316

Gly Ser Met Leu Phe Arg Arg Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 317

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 317

Gly Ser Met Leu Phe Arg Asp Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 318

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 318

Gly Ser Met Leu Phe Arg Glu Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 319

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 319

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

1 5 10

<210> 320

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 320

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Glu Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 321

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 321

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 322

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 322

Gly Ser Met Leu Phe Arg Lys Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 323

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 323

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Lys Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 324

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 324

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 325

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 325

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Ser Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 326

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 326

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Asn Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 327

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 327

Gly Ser Lys Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 328

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 328

Gly Ser Arg Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 329

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 329

Gly Ser Met Trp Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 330

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 330

Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 331

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 331

Gly Ser Met Asn Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 332

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 332

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 333

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 333

Gly Ser Met Leu Phe Arg Trp Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 334

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 334

Gly Ser Met Leu Phe Arg Ser Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 335

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 335

Gly Ser Met Leu Phe Arg Asn Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 336

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 336

Gly Ser Met Leu Phe Arg Lys Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 337

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 337

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Trp Asn Ser

1 5 10

<210> 338

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 338

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ser Asn Ser

1 5 10

<210> 339

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 339

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Asn Asn Ser

1 5 10

<210> 340

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 340

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Lys Asn Ser

1 5 10

<210> 341

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 341

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Lys Ser

1 5 10

<210> 342

<211> 634

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 342

Met Lys His His His His His His Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Ile

1 5 10 15

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

20 25 30

His Gln Phe Lys Cys Thr His Glu Gly Glu Gly Lys Pro Tyr Glu Gly

35 40 45

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

50 55 60

Ala Phe Asp Ile Leu Ala Thr His Phe Met Tyr Gly Ser Lys Val Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

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

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

325 330 335
Val Thr Pro Asn Met Ile Asp Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile

340 345 350

Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn

355 360 365

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

370 375 380

Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Thr Gly Trp Arg Leu Cys Glu

385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Tyr Leu Glu Gly Ser Val Asn Gly His Gln Phe Lys Cys Thr His

420 425 430

Glu Gly Glu Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Lys Gln Thr Asn Arg Ile Lys

435 440 445

Val Val Glu Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Phe Asp Ile Leu Ala Thr

450 455 460

His Phe Met Tyr Gly Ser Lys Val Phe Ile Lys Tyr Pro Ala Asp Leu

465 470 475 480

Pro Asp Tyr Phe Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Phe Thr Trp Glu Arg

485 490 495

Val Met Val Phe Glu Asp Gly Gly Val Leu Thr Ala Thr Gln Asp Thr

500 505 510

Ser Leu Gln Asp Gly Glu Leu Ile Tyr Asn Val Lys Val Arg Gly Val

515 520 525

Asn Phe Pro Ala Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Leu Gly Trp

530 535 540

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

545 550 555 560

Arg Cys Asp Lys Ala Leu Lys Leu Val Gly Gly Gly His Leu His Val

565 570 575

Asn Phe Lys Thr Thr Tyr Lys Ser Lys Lys Pro Val Lys Met Pro Gly

580 585 590

Val His Tyr Val Asp Arg Arg Leu Glu Arg Ile Lys Glu Ala Asp Asn
595 600 605

Glu Thr Tyr Val Glu Gln Tyr Glu His Ala Val Ala Arg Tyr Ser Asn
610 615 620

Leu Gly Gly Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
625 630

<210> 343

<211> 1902

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400

> 343

atgaaacatc accatcacca tcatgtgagc aagggagaag aacttataaa agaaaacatg 60

cggtctaaac tgtacctcga gggctccgtc aatgggcacc agtttaagtg tacccacgag 120

ggtgagggaa agccctatga ggggaagcag acaaaccgca tcaaggtcgt cgaaggggga 180

cccctcccgt ttgcctttga tatcttggct actcacttta tgtacggaag caaagttttc 240

ataaagtatc ctgccgacct tcctgattat tttaaacagt catttcccga gggtttcaca 300

tgggaaaggg tcatggtgtt tgaggatgga ggcgtgctca ctgcaactca ggacacctca 360

ctgcaggacg gcgagctgat ctacaatgtg aaggtccggg gtgtaaactt ccctgccaac 420

gggcctgtaa tgcagaagaa gaccctggga tgggagccgt ccaccgaaac catgtaccct 480

gctgatggtg ggctggaggg ccgatgtgac aaggctctga agctcgttgg aggtggtcat 540

ttgcacgtaa atttcaagac aacttacaag agcaaaaaac ccgtaaaaat gcccggggtt 600

cattacgttg acagaaggct tgaacgcata aaggaagctg ataacgagac atacgtggag 660

cagtacgagc acgccgttgc ccggtactca aacctggggg gtggctttac actggaggat 720

tttgtgggag attggagaca gacagccggc tacaatctgg atcaggtgct ggaacaagga 780

ggagtgtctt ctctgtttca gaatctggga gtgagcgtga cacctatcca gaggatcgtg 840

ctgtctggcg agaatggact gaagatcgat attcacgtga tcatccccta cgaaggcctg 900

tctggagacc agatgggcca gattgagaag atcttcaaag tggtgtatcc tgtggacgat 960

caccacttca aggtgatcct gcactacggc accctggtga ttgatggagt gacacctaac 1020

atgatcgact acttcggaag accttacgag ggaatcgccg tgttcgacgg aaagaagatc 1080

accgtgacag gaacactgtg gaatggaaac aagatcatcg acgagcggct gatcaaccct 1140

gatggatctc tgctgttcag agtgaccatc aacggagtga caggatggag actgtgcgag 1200

agaattctgg ctagacatga gctaatcaag gaaaatatga gaagtaagct atacttagag 1260

gggtccgtca acggtcacca gtttaaatgc actcatgaag gtgaggggaa accttatgaa 1320
ggtaagcaga ctaatcgaat aaaagtggtc gagggcggtc ctctgccatt cgctttcgat 1380
attctggcca ctcactttat gtatgggtct aaggtcttta ttaaataccc cgctgatttg 1440
ccagactact ttaaacagtc cttccctgaa ggattcacat gggagcgggt gatggtgttc 1500
gaggatggag gcgttcttac tgcaactcag gatacttcct tgcaagacgg ggaactgatc 1560
tacaacgtta aggtccgcgg cgtcaatttc ccagccaatg gtccagtgat gcagaagaaa 1620
accttggggt gggagccctc aacggagaca atgtaccctg cggacggcgg gcttgagggt 1680

agatgtgata aggcattgaa actcgtcggg ggcggccacc ttcatgtgaa tttcaagact 1740
acatataaaa gtaaaaaacc agtcaagatg cctggagtgc actacgtgga tcgtaggttg 1800
gagaggataa aagaagccga caacgaaact tatgtagagc aatatgagca cgccgtggct 1860
cgttattcca acttgggcgg aggaatggat gaactgtaca ag 1902

<210> 344
<211> 622
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 344

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

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

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

100 105 110

Leu Thr Ala Thr Gln Asp Thr Ser Leu Gln Asp Gly Glu Leu Ile Tyr

115 120 125

Asn Val Lys Val Arg Gly Val Asn Phe Pro Ala Asn Gly Pro Val Met

130 135 140

Gln Lys Lys Thr Leu Gly Trp Glu Pro Ser Thr Glu Thr Met Tyr Pro

145 150 155 160

Ala Asp Gly Gly Leu Glu Gly Arg Cys Asp Lys Ala Leu Lys Leu Val

165 170 175

Gly Gly Gly His Leu His Val Asn Phe Lys Thr Thr Tyr Lys Ser Lys

180 185 190

Lys Pro Val Lys Met Pro Gly Val His Tyr Val Asp Arg Arg Leu Glu

195 200 205

Arg Ile Lys Glu Ala Asp Asn Glu Thr Tyr Val Glu Gln Tyr Glu His

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val

245 250 255

Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser

260 265 270

Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys

275 280 285

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

290 295 300

Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp

305 310 315 320

His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly

325 330 335

Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile

340 345 350

Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn
355 360 365

Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met
370 375 380

Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Arg His Glu Leu Ile Lys Glu Asn
385 390 395 400

Met Arg Ser Lys Leu Tyr Leu Glu Gly Ser Val Asn Gly His Gln Phe
405 410 415

Lys Cys Thr His Glu Gly Glu Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Lys Gln Thr
420 425 430

Asn Arg Ile Lys Val Val Glu Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Phe Asp
435 440 445

Ile Leu Ala Thr His Phe Met Tyr Gly Ser Lys Val Phe Ile Lys Tyr
450 455 460

Pro Ala Asp Leu Pro Asp Tyr Phe Lys Gln Ser Phe Pro Glu Gly Phe
465 470 475 480

Thr Trp Glu Arg Val Met Val Phe Glu Asp Gly Gly Val Leu Thr Ala
485 490 495

Thr Gln Asp Thr Ser Leu Gln Asp Gly Glu Leu Ile Tyr Asn Val Lys
500 505 510

Val Arg Gly Val Asn Phe Pro Ala Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys
515 520 525

Thr Leu Gly Trp Glu Pro Ser Thr Glu Thr Met Tyr Pro Ala Asp Gly
530 535 540

Gly Leu Glu Gly Arg Cys Asp Lys Ala Leu Lys Leu Val Gly Gly Gly
545 550 555 560

His Leu His Val Asn Phe Lys Thr Thr Tyr Lys Ser Lys Lys Pro Val
565 570 575

Lys Met Pro Gly Val His Tyr Val Asp Arg Arg Leu Glu Arg Ile Lys
580 585 590

Glu Ala Asp Asn Glu Thr Tyr Val Glu Gln Tyr Glu His Ala Val Ala

595 600 605

Arg Tyr Ser Asn Leu Gly Gly Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys

610 615 620

<210> 345

<211> 1866

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 345

atgaaacatc accatcacca tcatgtgagc aagggagaag aacttataaa agaaaacatg 60

cggtctaaac tgtacctcga gggctccgtc aatgggcacc agtttaagtg tacccacgag 120

ggtgagggaa agccctatga ggggaagcag acaaaccgca tcaaggtcgt cgaaggggga 180

cccctcccgt ttgcctttga tatcttggct actcacttta tgtacggaag caaagttttc 240

ataaagtatc ctgccgacct tcctgattat tttaaacagt catttcccga gggtttcaca 300

tgggaaaggg tcatggtgtt tgaggatgga ggcgtgctca ctgcaactca ggacacctca 360

ctgcaggacg gcgagctgat ctacaatgtg aaggtccggg gtgtaaactt ccctgccaac 420

gggcctgtaa tgcagaagaa gaccctggga tgggagccgt ccaccgaaac catgtaccct 480

gctgatggtg ggctggaggg ccgatgtgac aaggctctga agctcgttgg aggtggtcat 540

ttgcacgtaa atttcaagac aacttacaag agcaaaaaac ccgtaaaaat gcccggggtt 600

cattacgttg acagaaggct tgaacgcata aaggaagctg ataacgagac atacgtggag 660

cagtacgagc acgccgttgc ccggtactca aacctggggg gtggcttcac actcgaagat 720

ttcgttgggg actgggaaca gacagccgcc tacaacctgg accaagtcct tgaacaggga 780

ggtgtgtcca gtttgctgca gaatctcgcc gtgtccgtaa ctccgatcca aaggattgtc 840

cggagcggtg aaaatgccct gaagatcgac atccatgtca tcatcccgta tgaaggtctg 900

agcgccgacc aaatggccca gatcgaagag gtgtttaagg tggtgtaccc tgtggatgat 960

catcacttta aggtgatcct gccctatggc acactggtaa tcgacggggt tacgccgaac 1020

atgctgaact atttcggacg gccgtatgaa ggcatcgccg tgttcgacgg caaaaagatc 1080

actgtaacag ggaccctgtg gaacggcaac aaaattatcg acgagcgcct gatcaccccc 1140

gacggctcca tgctgttccg agtaaccatc aacagcagac atgagctaat caaggaaaat 1200

atgagaagta agctatactt agaggggtcc gtcaacggtc accagtttaa atgcactcat 1260

gaaggtgagg ggaaacctta tgaaggtaag cagactaatc gaataaaagt ggtcgagggc 1320

ggtcctctgc cattcgcttt cgatattctg gccactcact ttatgtatgg gtctaaggtc 1380

tttattaaat accccgctga tttgccagac tactttaaac agtccttccc tgaaggattc 1440

acatgggagc gggtgatggt gttcgaggat ggaggcgttc ttactgcaac tcaggatact 1500
tccttgcaag acggggaact gatctacaac gttaaggtcc gcggcgtcaa tttcccagcc 1560
aatggtccag tgatgcagaa gaaaaccttg gggtgggagc cctcaacgga gacaatgtac 1620
cctgcggacg gcgggcttga gggtagatgt gataaggcat tgaaactcgt cgggggcggc 1680
caccttcatg tgaatttcaa gactacatat aaaagtaaaa aaccagtcaa gatgcctgga 1740
gtgcactacg tggatcgtag gttggagagg ataaaagaag ccgacaacga aacttatgta 1800
gagcaatatg agcacgccgt ggctcgttat tccaacttgg gcggaggaat ggatgaactg 1860

tacaag 1866

<210> 346
<211> 611
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 346

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

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

100 105 110
Leu Thr Ala Thr Gln Asp Thr Ser Leu Gln Asp Gly Glu Leu Ile Tyr
115 120 125

Asn Val Lys Val Arg Gly Val Asn Phe Pro Ala Asn Gly Pro Val Met

130 135 140

Gln Lys Lys Thr Leu Gly Trp Glu Pro Ser Thr Glu Thr Met Tyr Pro

145 150 155 160

Ala Asp Gly Gly Leu Glu Gly Arg Cys Asp Lys Ala Leu Lys Leu Val

165 170 175

Gly Gly Gly His Leu His Val Asn Phe Lys Thr Thr Tyr Lys Ser Lys

180 185 190

Lys Pro Val Lys Met Pro Gly Val His Tyr Val Asp Arg Arg Leu Glu

195 200 205

Arg Ile Lys Glu Ala Asp Asn Glu Thr Tyr Val Glu Gln Tyr Glu His

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val

245 250 255

Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser

260 265 270

Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys

275 280 285

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

290 295 300

Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp

305 310 315 320

His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly

325 330 335

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

340 345 350

Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn

355 360 365

Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Arg His Glu

370 375 380

Leu Ile Lys Glu Asn Met Arg Ser Lys Leu Tyr Leu Glu Gly Ser Val

385 390 395 400

Asn Gly His Gln Phe Lys Cys Thr His Glu Gly Glu Gly Lys Pro Tyr

405 410 415

Glu Gly Lys Gln Thr Asn Arg Ile Lys Val Val Glu Gly Gly Pro Leu

420 425 430

Pro Phe Ala Phe Asp Ile Leu Ala Thr His Phe Met Tyr Gly Ser Lys

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Val Leu Thr Ala Thr Gln Asp Thr Ser Leu Gln Asp Gly Glu Leu

485 490 495

Ile Tyr Asn Val Lys Val Arg Gly Val Asn Phe Pro Ala Asn Gly Pro

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Leu Val Gly Gly Gly His Leu His Val Asn Phe Lys Thr Thr Tyr Lys

545 550 555 560

Ser Lys Lys Pro Val Lys Met Pro Gly Val His Tyr Val Asp Arg Arg

565 570 575

Leu Glu Arg Ile Lys Glu Ala Asp Asn Glu Thr Tyr Val Glu Gln Tyr

580 585 590

Glu His Ala Val Ala Arg Tyr Ser Asn Leu Gly Gly Gly Met Asp Glu

595 600 605

Leu Tyr Lys

610

<210> 347

<211> 1833

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 347

atgaaacatc accatcacca tcatgtgagc aagggagaag aacttataaa agaaaacatg 60

cggtctaaac tgtacctcga gggctccgtc aatgggcacc agtttaagtg tacccacgag 120

ggtgagggaa agccctatga ggggaagcag acaaaccgca tcaaggtcgt cgaaggggga 180

cccctcccgt ttgcctttga tatcttggct actcacttta tgtacggaag caaagttttc 240

ataaagtatc ctgccgacct tcctgattat tttaaacagt catttcccga gggtttcaca 300

tgggaaaggg tcatggtgtt tgaggatgga ggcgtgctca ctgcaactca ggacacctca 360

ctgcaggacg gcgagctgat ctacaatgtg aaggtccggg gtgtaaactt ccctgccaac 420

gggcctgtaa tgcagaagaa gaccctggga tgggagccgt ccaccgaaac catgtaccct 480

gctgatggtg ggctggaggg ccgatgtgac aaggctctga agctcgttgg aggtggtcat 540

ttgcacgtaa atttcaagac aacttacaag agcaaaaaac ccgtaaaaat gcccggggtt 600

cattacgttg acagaaggct tgaacgcata aaggaagctg ataacgagac atacgtggag 660

cagtacgagc acgccgttgc ccggtactca aacctggggg gtggcttcac actcgacgat 720

ttcgttgggg actgggaaca gacagccgcc tacaacctgg accaagtcct tgaacaggga 780

ggtgtgtcca gtttgctgca gaatctcgcc gtgtccgtaa ctccgatcat gaggattgtc 840

cggagcggtg aaaatgccct gaagatcgac atccatgtca tcatcccgta tgaaggtctg 900

agcgccgacc aaatggccca gatcgaagag gtgtttaagg tggtgtaccc tgtggatgat 960

catcacttta aggtgatcct gccctatggc acactggtaa tcgacggggt tacgccgaac 1020

aagctgaact atttcggacg gccgtatgaa ggcatcgccg tgttcgacgg caaaaagatc 1080

actaccacag ggaccctgtg gaacggcaac aaaattatcg acgagcgcct gatcaccccc 1140

gacagacatg agctaatcaa ggaaaatatg agaagtaagc tatacttaga ggggtccgtc 1200

aacggtcacc agtttaaatg cactcatgaa ggtgagggga aaccttatga aggtaagcag 1260

actaatcgaa taaaagtggt cgagggcggt cctctgccat tcgctttcga tattctggcc 1320

actcacttta tgtatgggtc taaggtcttt attaaatacc ccgctgattt gccagactac 1380

tttaaacagt ccttccctga aggattcaca tgggagcggg tgatggtgtt cgaggatgga 1440

ggcgttctta ctgcaactca ggatacttcc ttgcaagacg gggaactgat ctacaacgtt 1500

aaggtccgcg gcgtcaattt cccagccaat ggtccagtga tgcagaagaa aaccttgggg 1560

tgggagccct caacggagac aatgtaccct gcggacggcg ggcttgaggg tagatgtgat 1620

aaggcattga aactcgtcgg gggcggccac cttcatgtga atttcaagac tacatataaa 1680
agtaaaaaac cagtcaagat gcctggagtg cactacgtgg atcgtaggtt ggagaggata 1740
aaagaagccg acaacgaaac ttatgtagag caatatgagc acgccgtggc tcgttattcc 1800
aacttgggcg gaggaatgga tgaactgtac aag 1833

<210> 348
<211> 401
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 348

Met Lys His His His His His His Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly
1 5 10 15

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

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

Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg
145 150 155 160

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

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

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

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

Lys

<210> 349

<211> 1203

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 349

atgaaacatc accatcacca tcatttcaca ctcgaagatt tcgttgggga ctgggaacag 60

acagccgcct acaacctgga ccaagtcctt gaacagggag gtgtgtccag tttgctgcag 120

aatctcgccg tgtccgtaac tccgatccaa aggattgtcc ggagcggtga aaatgccctg 180

aagatcgaca tccatgtcat catcccgtat gaaggtctga gcgccgacca aatggcccag 240

atcgaagagg tgtttaaggt ggtgtaccct gtggatgatc atcactttaa ggtgatcctg 300

ccctatggca cactggtaat cgacggggtt acgccgaaca tgctgaacta tttcggacgg 360

ccgtatgaag gcatcgccgt gttcgacggc aaaaagatca ctgtaacagg gaccctgtgg 420

aacggcaaca aaattatcga cgagcgcctg atcacccccg acggctccat gctgttccga 480

gtaaccatca acagcggagg ctcaggtgga tcctcaggtg agctaatcaa ggaaaatatg 540

agaagtaagc tatacttaga ggggtccgtc aacggtcacc agtttaaatg cactcatgaa 600

ggtgagggga aaccttatga aggtaagcag actaatcgaa taaaagtggt cgagggcggt 660

cctctgccat tcgctttcga tattctggcc actcacttta tgtatgggtc taaggtcttt 720

attaaatacc ccgctgattt gccagactac tttaaacagt ccttccctga aggattcaca 780

tgggagcggg tgatggtgtt cgaggatgga ggcgttctta ctgcaactca ggatacttcc 840

ttgcaagacg gggaactgat ctacaacgtt aaggtccgcg gcgtcaattt cccagccaat 900

ggtccagtga tgcagaagaa aaccttgggg tgggagccct caacggagac aatgtaccct 960

gcggacggcg ggcttgaggg tagatgtgat aaggcattga aactcgtcgg gggcggccac 1020

cttcatgtga atttcaagac tacatataaa agtaaaaaac cagtcaagat gcctggagtg 1080

cactacgtgg atcgtaggtt ggagaggata aaagaagccg acaacgaaac ttatgtagag 1140

caatatgagc acgccgtggc tcgttattcc aacttgggcg gaggaatgga tgaactgtac 1200

aag 1203

<210> 350

<211> 395

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 350

Met Lys His His His His His His Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly
1 5 10 15

Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln
20 25 30

Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro
35 40 45

Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile
50 55 60

His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln
65 70 75 80

Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe
85 90 95

Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro
100 105 110

Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe
115 120 125

Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys
130 135 140

Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg
145 150 155 160

Val Thr Ile Asn Ser Arg His Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Arg Ser
165 170 175

Lys Leu Tyr Leu Glu Gly Ser Val Asn Gly His Gln Phe Lys Cys Thr
180 185 190

His Glu Gly Glu Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Lys Gln Thr Asn Arg Ile
195 200 205

Lys Val Val Glu Gly Gly Pro Leu Pro Phe Ala Phe Asp Ile Leu Ala
210 215 220

Thr His Phe Met Tyr Gly Ser Lys Val Phe Ile Lys Tyr Pro Ala Asp

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Val Met Val Phe Glu Asp Gly Gly Val Leu Thr Ala Thr Gln Asp

260 265 270

Thr Ser Leu Gln Asp Gly Glu Leu Ile Tyr Asn Val Lys Val Arg Gly

275 280 285

Val Asn Phe Pro Ala Asn Gly Pro Val Met Gln Lys Lys Thr Leu Gly

290 295 300

Trp Glu Pro Ser Thr Glu Thr Met Tyr Pro Ala Asp Gly Gly Leu Glu

305 310 315 320

Gly Arg Cys Asp Lys Ala Leu Lys Leu Val Gly Gly Gly His Leu His

325 330 335

Val Asn Phe Lys Thr Thr Tyr Lys Ser Lys Lys Pro Val Lys Met Pro

340 345 350

Gly Val His Tyr Val Asp Arg Arg Leu Glu Arg Ile Lys Glu Ala Asp

355 360 365

Asn Glu Thr Tyr Val Glu Gln Tyr Glu His Ala Val Ala Arg Tyr Ser

370 375 380

Asn Leu Gly Gly Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys

385 390 395

<210> 351

<211> 1185

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 351

atgaaacatc accatcacca tcatttcaca ctcgaagatt tcgttgggga ctgggaacag 60

acagccgcct acaacctgga ccaagtcctt gaacagggag gtgtgtccag tttgctgcag 120

aatctcgccg tgtccgtaac tccgatccaa aggattgtcc ggagcggtga aaatgccctg 180

aagatcgaca tccatgtcat catcccgtat gaaggtctga gcgccgacca aatggcccag 240

atcgaagagg tgtttaaggt ggtgtaccct gtggatgatc atcactttaa ggtgatcctg 300

ccctatggca cactggtaat cgacggggtt acgccgaaca tgctgaacta tttcggacgg 360

ccgtatgaag gcatcgccgt gttcgacggc aaaaagatca ctgtaacagg gaccctgtgg 420

aacggcaaca aaattatcga cgagcgcctg atcacccccg acggctccat gctgttccga 480

gtaaccatca acagcagaca tgagctaatc aaggaaaata tgagaagtaa gctatactta 540

gaggggtccg tcaacggtca ccagtttaaa tgcactcatg aaggtgaggg gaaaccttat 600

gaaggtaagc agactaatcg aataaaagtg gtcgagggcg gtcctctgcc attcgctttc 660

gatattctgg ccactcactt tatgtatggg tctaaggtct ttattaaata ccccgctgat 720

ttgccagact actttaaaca gtccttccct gaaggattca catgggagcg ggtgatggtg 780

ttcgaggatg gaggcgttct tactgcaact caggatactt ccttgcaaga cggggaactg 840

atctacaacg ttaaggtccg cggcgtcaat ttcccagcca atggtccagt gatgcagaag 900

aaaaccttgg ggtgggagcc ctcaacggag acaatgtacc ctgcggacgg cgggcttgag 960

ggtagatgtg ataaggcatt gaaactcgtc gggggcggcc accttcatgt gaatttcaag 1020

actacatata aaagtaaaaa accagtcaag atgcctggag tgcactacgt ggatcgtagg 1080

ttggagagga taaaagaagc cgacaacgaa acttatgtag agcaatatga gcacgccgtg 1140

gctcgttatt ccaacttggg cggaggaatg gatgaactgt acaag 1185

<210> 352

<211> 390

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 352

Met Lys His His His His His His Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly
1 5 10 15

Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln
20 25 30

Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro
35 40 45

Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile
50 55 60

His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln
65 70 75 80

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

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

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

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

325 330 335

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

<210> 353

<211> 1170

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 353

atgaaacatc accatcacca tcatttcaca ctcgacgatt tcgttgggga ctgggaacag 60

acagccgcct acaacctgga ccaagtcctt gaacagggag gtgtgtccag tttgctgcag 120

aatctcgccg tgtccgtaac tccgatcatg aggattgtcc ggagcggtga aaatgccctg 180

aagatcgaca tccatgtcat catcccgtat gaaggtctga gcgccgacca aatggcccag 240

atcgaagagg tgtttaaggt ggtgtaccct gtggatgatc atcactttaa ggtgatcctg 300

ccctatggca cactggtaat cgacggggtt acgccgaaca agctgaacta tttcggacgg 360

ccgtatgaag gcatcgccgt gttcgacggc aaaaagatca ctaccacagg gaccctgtgg 420

aacggcaaca aaattatcga cgagcgcctg atcacccccg acggaggctc aggtggatcc 480

tcaggtgagc taatcaagga aaatatgaga agtaagctat acttagaggg gtccgtcaac 540

ggtcaccagt ttaaatgcac tcatgaaggt gaggggaaac cttatgaagg taagcagact 600

aatcgaataa aagtggtcga gggcggtcct ctgccattcg ctttcgatat tctggccact 660

cactttatgt atgggtctaa ggtctttatt aaataccccg ctgatttgcc agactacttt 720

aaacagtcct tccctgaagg attcacatgg gagcgggtga tggtgttcga ggatggaggc 780

gttcttactg caactcagga tacttccttg caagacgggg aactgatcta caacgttaag 840

gtccgcggcg tcaatttccc agccaatggt ccagtgatgc agaagaaaac cttggggtgg 900

gagccctcaa cggagacaat gtaccctgcg gacggcgggc ttgagggtag atgtgataag 960

gcattgaaac tcgtcggggg cggccacctt catgtgaatt tcaagactac atataaaagt 1020

aaaaaaccag tcaagatgcc tggagtgcac tacgtggatc gtaggttgga gaggataaaa 1080

gaagccgaca acgaaactta tgtagagcaa tatgagcacg ccgtggctcg ttattccaac 1140

ttgggcggag gaatggatga actgtacaag 1170

<210> 354

<211> 384

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 354

Met Lys His His His His His His Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly
1 5 10 15

Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln
20 25 30

Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro
35 40 45

Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile
50 55 60

His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln
65 70 75 80

Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe
85 90 95

Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro
100 105 110

Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe
115 120 125

Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys
130 135 140

Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Arg His Glu Leu Ile Lys
145 150 155 160

Glu Asn Met Arg Ser Lys Leu Tyr Leu Glu Gly Ser Val Asn Gly His
165 170 175

Gln Phe Lys Cys Thr His Glu Gly Glu Gly Lys Pro Tyr Glu Gly Lys
180 185 190

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

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

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

<210> 355
<211> 1152
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic

<400> 355

atgaaacatc accatcacca tcatttcaca ctcgacgatt tcgttgggga ctgggaacag 60

acagccgcct acaacctgga ccaagtcctt gaacagggag gtgtgtccag tttgctgcag 120

aatctcgccg tgtccgtaac tccgatcatg aggattgtcc ggagcggtga aaatgccctg 180

aagatcgaca tccatgtcat catcccgtat gaaggtctga gcgccgacca aatggcccag 240

atcgaagagg tgtttaaggt ggtgtaccct gtggatgatc atcactttaa ggtgatcctg 300

ccctatggca cactggtaat cgacggggtt acgccgaaca agctgaacta tttcggacgg 360

ccgtatgaag gcatcgccgt gttcgacggc aaaaagatca ctaccacagg gaccctgtgg 420

aacggcaaca aaattatcga cgagcgcctg atcacccccg acagacatga gctaatcaag 480

gaaaatatga gaagtaagct atacttagag gggtccgtca acggtcacca gtttaaatgc 540

actcatgaag gtgaggggaa accttatgaa ggtaagcaga ctaatcgaat aaaagtggtc 600

gagggcggtc ctctgccatt cgctttcgat attctggcca ctcactttat gtatgggtct 660

aaggtcttta ttaaataccc cgctgatttg ccagactact ttaaacagtc cttccctgaa 720

ggattcacat gggagcgggt gatggtgttc gaggatggag gcgttcttac tgcaactcag 780

gatacttcct tgcaagacgg ggaactgatc tacaacgtta aggtccgcgg cgtcaatttc 840

ccagccaatg gtccagtgat gcagaagaaa accttggggt gggagccctc aacggagaca 900

atgtaccctg cggacggcgg gcttgagggt agatgtgata aggcattgaa actcgtcggg 960

ggcggccacc ttcatgtgaa tttcaagact acatataaaa gtaaaaaacc agtcaagatg 1020

cctggagtgc actacgtgga tcgtaggttg gagaggataa aagaagccga caacgaaact 1080

tatgtagagc aatatgagca cgccgtggct cgttattcca acttgggcgg aggaatggat 1140

gaactgtaca ag 1152

<210> 356

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 356

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val

1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val

115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn

130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

145 150 155

<210> 357

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 357

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgaag atttcgttgg ggactgggaa 60

cagaccgccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc ctaaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acatgctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactgtaac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgac 465

<210> 358

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 358

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggctaa 396

<210> 359

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 359

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

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

50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val

115 120 125

Phe Asp Gly

130

<210> 360

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 360

gggagctccg gtggtggcgg gagcggaggt ggaggctcga gcggtatgac gtataagtta 60

atccttaatg gtaaaacatt gaaaggcgag acaactactg aagctgttga tgctgctact 120

gcagaaaaag tcttcaaaca atacgctaac gacaacggtg ttgacggtga atggacttac 180

gacgatgcga cgaaaacctt tacggtcacc gaaaaaccag aagtgatcga tgcgtctgaa 240

ttaacaccag ccgtgacaac ttacaaactt gttattaatg gtaaaacatt gaaaggcgaa 300

acaactactg aggctgttga tgctgctact gcagagaagg tgttcaaaca atatgcgaat 360

gacaacggtg ttgacggtga gtggacttac gacgatgcga ctaagacctt tacagttact 420

gaaaaaccag aagtgatcga tgcgtctgag ttaacaccag ccgtgacaac ttacaaactt 480

gttattaatg gtaaaacatt gaaaggcgaa acaactacta aagcagtaga cgcagaaact 540

gcggagaagg ccttcaaaca atacgctaac gacaacggtg ttgatggtgt ttggacttat 600

gatgatgcca caaaaacctt tacggtaact gagcatcatc accatcacca ctaa 654

<210> 361

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 361

Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Met

1 5 10 15

Thr Tyr Lys Leu Ile Leu Asn Gly Lys Thr Leu Lys Gly Glu Thr Thr

20 25 30

Thr Glu Ala Val Asp Ala Ala Thr Ala Glu Lys Val Phe Lys Gln Tyr

35 40 45

Ala Asn Asp Asn Gly Val Asp Gly Glu Trp Thr Tyr Asp Asp Ala Thr

50 55 60

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

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

Gly Val Asp Gly Val Trp Thr Tyr Asp Asp Ala Thr Lys Thr Phe Thr
195 200 205
Val Thr Glu His His His His His His
210 215

<210> 362
<211> 363
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 362
atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60
cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120
cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

taa 363

<210> 363

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 363

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly
115 120

<210> 364

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 364

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggctaa 396

<210> 365

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 365

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly
130

<210> 366

<211> 423

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 366

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

taa 423

<210> 367

<211> 140

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 367

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val

1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val

115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu

130 135 140

<210> 368

<211> 432

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 368

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggct aa 432

<210> 369

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 369

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val

1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr

35 40 45

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

50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80
Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95
Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr

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

<210> 370
<211> 483
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 370

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagatta gcttcacact cgacgatttc 60
gttggggact gggaacagac agccgcctac aacctggacc aagtccttga acagggaggt 120

gtgtccagtt tgctgcagaa tctcgccgtg tccgtaactc cgatcatgag gattgtccgg 180
agcggtgaaa atgccctgaa gatcgacatc catgtcatca tcccgtatga aggtctgagc 240
gccgaccaaa tggcccagat cgaagaggtg tttaaggtgg tgtaccctgt ggatgatcat 300
cactttaagg tgatcctgcc ctatggcaca ctggtaatcg acggggttac gccgaacaag 360
ctgaactatt tcggacggcc gtatgaaggc atcgccgtgt tcgacggcaa aaagatcact 420
accacaggga ccctgtggaa cggcaacaaa attatcgacg agcgcctgat caccccccgac 480
taa 483

<210> 371
<211> 160
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 371

Met Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Phe Thr

1 5 10 15

Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu

20 25 30

Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser

65 70 75 80

Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro

85 90 95

Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val

100 105 110

Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr

115 120 125

Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr

130 135 140

Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

145 150 155 160

<210> 372

<211> 495

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 372

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagatta gcggcagctc cggtttcaca 60

ctcgacgatt tcgttgggga ctgggaacag acagccgcct acaacctgga ccaagtcctt 120

gaacagggag gtgtgtccag tttgctgcag aatctcgccg tgtccgtaac tccgatcatg 180

aggattgtcc ggagcggtga aaatgccctg aagatcgaca tccatgtcat catcccgtat 240

gaaggtctga gcgccgacca aatggcccag atcgaagagg tgtttaaggt ggtgtaccct 300

gtggatgatc atcactttaa ggtgatcctg ccctatggca cactggtaat cgacggggtt 360

acgccgaaca agctgaacta tttcggacgg ccgtatgaag gcatcgccgt gttcgacggc 420

aaaaagatca ctaccacagg gaccctgtgg aacggcaaca aaattatcga cgagcgcctg 480

atcacccccg actaa 495

<210> 373

<211> 164

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 373

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

Ser Gly Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
20 25 30

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu
35 40 45

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg
50 55 60

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
65 70 75 80

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
85 90 95

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr
100 105 110

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe
115 120 125

Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr
130 135 140

Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
145 150 155 160

Ile Thr Pro Asp

<210> 374

<211> 507

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 374

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagatta gcggctcgag cggtggctcg 60

agcggtttca cactcgacga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 120

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 180

actccgatca tgaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 240

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 300

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 360

atcgacgggg ttacgccgaa caagctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 420

gtgttcgacg gcaaaaagat cactaccaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 480

gacgagcgcc tgatcacccc cgactaa 507

<210> 375

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 375

Met Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly

35 40 45

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

50 55 60

Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val

100 105 110

Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys

115 120 125

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

130 135 140

Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile

145 150 155 160

Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

165

<210> 376

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 376

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagatta gcggctcgag cggtggctcg 60

agcggtggct cgagcggttt cacactcgac gatttcgttg gggactggga acagacagcc 120

gcctacaacc tggaccaagt ccttgaacag ggaggtgtgt ccagtttgct gcagaatctc 180

gccgtgtccg taactccgat catgaggatt gtccggagcg gtgaaaatgc cctgaagatc 240

gacatccatg tcatcatccc gtatgaaggt ctgagcgccg accaaatggc ccagatcgaa 300

gaggtgttta aggtggtgta ccctgtggat gatcatcact ttaaggtgat cctgccctat 360

ggcacactgg taatcgacgg ggttacgccg aacaagctga actatttcgg acggccgtat 420

gaaggcatcg ccgtgttcga cggcaaaaag atcactacca cagggaccct gtggaacggc 480

aacaaaatta tcgacgagcg cctgatcacc cccgactaa 519

<210> 377

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 377

Met Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Phe Thr Leu Asp Asp Phe

20 25 30

Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu

35 40 45

Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val

50 55 60

Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His

100 105 110

His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val

115 120 125

Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala

130 135 140

Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly

145 150 155 160

Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

165 170

<210> 378

<211> 531

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 378

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagatta gcggctcgag cggtggctcg 60

agcggtggct cgagcggtgg ctcgagcggt ttcacactcg acgatttcgt tggggactgg 120

gaacagacag ccgcctacaa cctggaccaa gtccttgaac agggaggtgt gtccagtttg 180

ctgcagaatc tcgccgtgtc cgtaactccg atcatgagga ttgtccggag cggtgaaaat 240

gccctgaaga tcgacatcca tgtcatcatc ccgtatgaag gtctgagcgc cgaccaaatg 300

gcccagatcg aagaggtgtt taaggtggtg taccctgtgg atgatcatca ctttaaggtg 360

atcctgccct atggcacact ggtaatcgac ggggttacgc cgaacaagct gaactatttc 420

ggacggccgt atgaaggcat cgccgtgttc gacggcaaaa agatcactac cacagggacc 480

ctgtggaacg gcaacaaaat tatcgacgag cgcctgatca cccccgacta a 531

<210> 379

<211> 176

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 379

Met Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Phe Thr

20 25 30

Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu

35 40 45

Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser

85 90 95

Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro

100 105 110

Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val

115 120 125

Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr

130 135 140

Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr

145 150 155 160

Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

165 170 175

<210> 380

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 380

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagatta gcggctcgag cggtggctcg 60

agcggtggct cgagcggtgg ctcgagcggt ggctcgagcg gtttcacact cgacgatttc 120

gttggggact gggaacagac agccgcctac aacctggacc aagtccttga acagggaggt 180

gtgtccagtt tgctgcagaa tctcgccgtg tccgtaactc cgatcatgag gattgtccgg 240

agcggtgaaa atgccctgaa gatcgacatc catgtcatca tcccgtatga aggtctgagc 300

gccgaccaaa tggcccagat cgaagaggtg tttaaggtgg tgtaccctgt ggatgatcat 360

cactttaagg tgatcctgcc ctatggcaca ctggtaatcg acggggttac gccgaacaag 420

ctgaactatt tcggacggcc gtatgaaggc atcgccgtgt tcgacggcaa aaagatcact 480

accacaggga ccctgtggaa cggcaacaaa attatcgacg agcgcctgat caccccgac 540

taa 543

<210> 381

<211> 180

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 381

Met Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser

20 25 30

Ser Gly Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala

35 40 45

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

50 55 60

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg

65 70 75 80

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr

85 90 95

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys

100 105 110

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr

115 120 125

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

165 170 175

Ile Thr Pro Asp

180

<210> 382

<211> 537

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 382

atggtgagcg gctggcggct gttcaagaag attagcggct cgagcggtgg ctcgagcggt 60

ggctcgagcg gtggctcgag cggtggctcg agcggtttca cactcgacga tttcgttggg 120

gactgggaac agacagccgc ctacaacctg gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc 180

agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta actccgatca tgaggattgt ccggagcggt 240

gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac 300

caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt 360

aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta atcgacgggg ttacgccgaa caagctgaac 420

tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc gtgttcgacg gcaaaaagat cactaccaca 480

gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc gacgagcgcc tgatcacccc cgactaa 537

<210> 383

<211> 178

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 383

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

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

Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg
130 135 140
Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr
145 150 155 160
Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
165 170 175
Pro Asp

<210> 384

<211> 486

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400

> 384

atggtcttca cactcgacga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatca tgaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa caagctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactaccaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacgtttcc gtgagcggct ggcggctgtt caagaagatt 480

agctaa 486

<210> 385

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 385

Met Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu
20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg
35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr
85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe
100 105 110

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

115 120 125

Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

Ile Thr Pro Asp Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile

145 150 155 160

Ser

<210> 386

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 386

atggtcttca cactcgacga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatca tgaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa caagctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactaccaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcg agcggtgttt ccgtgagcgg ctggcggctg 480

ttcaagaaga ttagctaa 498

<210> 387

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 387

Met Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala

1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

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

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

145 150 155 160
Phe Lys Lys Ile Ser
165

<210> 388
<211> 510
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 388
atggtcttca cactcgacga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60
gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120
actccgatca tgaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180
atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300
atcgacgggg ttacgccgaa caagctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360
gtgttcgacg gcaaaaagat cactaccaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420
gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcg agcggtggct cgagcggtgt ttccgtgagc 480

ggctggcggc tgttcaagaa gattagctaa 510

<210> 389

<211> 169

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 389

Met Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala

1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg

35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr

50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys

65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr

85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe

100 105 110

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

115 120 125

Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Val Ser Val Ser

145 150 155 160

Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

165

<210> 390

<211> 504

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 390

atggtcttca cactcgacga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatca tgaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa caagctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactaccaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcg agcggtggct cgagcggtgt gagcggctgg 480

cggctgttca agaagattag ctaa 504

<210> 391

<211> 167

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 391

Met Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu
20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg
35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr
85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe
100 105 110

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

115 120 125

Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Val Ser Gly Trp

145 150 155 160

Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

165

<210> 392

<211> 501

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 392

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagatta gcttcacact cgacgatttc 60

gttggggact gggaacagac agccgcctac aacctggacc aagtccttga acagggaggt 120

gtgtccagtt tgctgcagaa tctcgccgtg tccgtaactc cgatcatgag gattgtccgg 180

agcggtgaaa atgccctgaa gatcgacatc catgtcatca tcccgtatga aggtctgagc 240

gccgaccaaa tggcccagat cgaagaggtg tttaaggtgg tgtaccctgt ggatgatcat 300

cactttaagg tgatcctgcc ctatggcaca ctggtaatcg acggggttac gccgaacaag 360

ctgaactatt tcggacggcc gtatgaaggc atcgccgtgt tcgacggcaa aaagatcact 420

accacaggga ccctgtggaa cggcaacaaa attatcgacg agcgcctgat caccccccgac 480

catcaccatc accatcatta a 501

<210> 393

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 393

Met Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Phe Thr

1 5 10 15

Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu

20 25 30

Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser

65 70 75 80

Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro

85 90 95

Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val

100 105 110

Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr

115 120 125

Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr

130 135 140

Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

145 150 155 160

His His His His His His

165

<210> 394

<211> 513

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 394

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagatta gcggcagctc cggtttcaca 60

ctcgacgatt tcgttgggga ctgggaacag acagccgcct acaacctgga ccaagtcctt 120

gaacagggag gtgtgtccag tttgctgcag aatctcgccg tgtccgtaac tccgatcatg 180

aggattgtcc ggagcggtga aaatgccctg aagatcgaca tccatgtcat catcccgtat 240

gaaggtctga gcgccgacca aatggcccag atcgaagagg tgtttaaggt ggtgtaccct 300

gtggatgatc atcactttaa ggtgatcctg ccctatggca cactggtaat cgacggggtt 360

acgccgaaca agctgaacta tttcggacgg ccgtatgaag gcatcgccgt gttcgacggc 420

aaaaagatca ctaccacagg gaccctgtgg aacggcaaca aaattatcga cgagcgcctg 480

atcacccccg accatcacca tcaccatcat taa 513

<210> 395

<211> 170

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 395

Met Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala

20 25 30

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

35 40 45

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg

50 55 60

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr

65 70 75 80

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys

85 90 95

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr

100 105 110

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe

115 120 125

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

130 135 140

Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

145 150 155 160

Ile Thr Pro Asp His His His His His His

165 170

<210> 396

<211> 525

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 396

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagatta gcggctcgag cggtggctcg 60

agcggtttca cactcgacga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 120

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 180

actccgatca tgaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 240

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 300

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 360

atcgacgggg ttacgccgaa caagctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 420

gtgttcgacg gcaaaaagat cactaccaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 480

gacgagcgcc tgatcacccc cgaccatcac catcaccatc attaa 525

<210> 397

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 397

Met Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Gly Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly

35 40 45

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

50 55 60

Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val

65 70 75 80

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

85 90 95

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

130 135 140
Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile
145 150 155 160
Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp His His His His His His
165 170

<210> 398
<211> 537
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 398
atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagatta gcggctcgag cggtggctcg 60
agcggtggct cgagcggttt cacactcgac gatttcgttg gggactggga acagacagcc 120

gcctacaacc tggaccaagt ccttgaacag ggaggtgtgt ccagtttgct gcagaatctc 180
gccgtgtccg taactccgat catgaggatt gtccggagcg gtgaaaatgc cctgaagatc 240
gacatccatg tcatcatccc gtatgaaggt ctgagcgccg accaaatggc ccagatcgaa 300
gaggtgttta aggtggtgta ccctgtggat gatcatcact ttaaggtgat cctgccctat 360
ggcacactgg taatcgacgg ggttacgccg aacaagctga actatttcgg acggccgtat 420
gaaggcatcg ccgtgttcga cggcaaaaag atcactacca cagggaccct gtggaacggc 480
aacaaaatta tcgacgagcg cctgatcacc cccgaccatc accatcacca tcattaa 537

<210> 399
<211> 178
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 399
Met Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Phe Thr Leu Asp Asp Phe

20 25 30

Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu

35 40 45

Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val

50 55 60

Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His

100 105 110

His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val

115 120 125

Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala

130 135 140

Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly

145 150 155 160

Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp His His His His

165 170 175

His His

<210> 400

<211> 549

<

212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 400

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagatta gcggctcgag cggtggctcg 60

agcggtggct cgagcggtgg ctcgagcggt ttcacactcg acgatttcgt tggggactgg 120

gaacagacag ccgcctacaa cctggaccaa gtccttgaac agggaggtgt gtccagtttg 180

ctgcagaatc tcgccgtgtc cgtaactccg atcatgagga ttgtccggag cggtgaaaat 240

gccctgaaga tcgacatcca tgtcatcatc ccgtatgaag gtctgagcgc cgaccaaatg 300

gcccagatcg aagaggtgtt taaggtggtg taccctgtgg atgatcatca ctttaaggtg 360

atcctgccct atggcacact ggtaatcgac ggggttacgc cgaacaagct gaactatttc 420

ggacggccgt atgaaggcat cgccgtgttc gacggcaaaa agatcactac cacagggacc 480

ctgtggaacg gcaacaaaat tatcgacgag cgcctgatca cccccgacca tcaccatcac 540

catcattaa 549

<210> 401

<211> 182

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 401

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

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Phe Thr
20 25 30

Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu
35 40 45

Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu
50 55 60

Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn
65 70 75 80

Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser
85 90 95

Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro
100 105 110

Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val
115 120 125

Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr
130 135 140

Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr

145 150 155 160

Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

165 170 175

His His His His His His

180

<210> 402

<211> 555

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 402

atggtgagcg gctggcggct gttcaagaag attagcggct cgagcggtgg ctcgagcggt 60

ggctcgagcg gtggctcgag cggtggctcg agcggtttca cactcgacga tttcgttggg 120

gactgggaac agacagccgc ctacaacctg gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc 180

agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta actccgatca tgaggattgt ccggagcggt 240

gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac 300

caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt 360

aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta atcgacgggg ttacgccgaa caagctgaac 420

tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc gtgttcgacg gcaaaaagat cactaccaca 480

gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc gacgagcgcc tgatcacccc cgaccatcac 540

catcaccatc attaa 555

<210> 403

<211> 184

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 403

Met Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Gly Ser Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly

20 25 30

Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr

35 40 45

Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln

50 55 60

Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly

65 70 75 80

Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr

115 120 125

Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg

130 135 140

Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr

145 150 155 160

Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr

165 170 175

Pro Asp His His His His His His

180

<210> 404

<211> 561

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 404

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagatta gcggctcgag cggtggctcg 60

agcggtggct cgagcggtgg ctcgagcggt ggctcgagcg gtttcacact cgacgatttc 120

gttggggact gggaacagac agccgcctac aacctggacc aagtccttga acagggaggt 180

gtgtccagtt tgctgcagaa tctcgccgtg tccgtaactc cgatcatgag gattgtccgg 240

agcggtgaaa atgccctgaa gatcgacatc catgtcatca tcccgtatga aggtctgagc 300

gccgaccaaa tggcccagat cgaagaggtg tttaaggtgg tgtaccctgt ggatgatcat 360

cactttaagg tgatcctgcc ctatggcaca ctggtaatcg acggggttac gccgaacaag 420

ctgaactatt tcggacggcc gtatgaaggc atcgccgtgt tcgacggcaa aaagatcact 480

accacaggga ccctgtggaa cggcaacaaa attatcgacg agcgcctgat caccccccgac 540

catcaccatc accatcatta a 561

<210> 405

<211> 186

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 405

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

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser
20 25 30

Ser Gly Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
35 40 45

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu
50 55 60

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg
65 70 75 80

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
85 90 95

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
100 105 110

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr
115 120 125

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe
130 135 140

Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr
145 150 155 160

Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

165 170 175

Ile Thr Pro Asp His His His His His His

180 185

<210> 406

<211> 507

<212

> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 406

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgacgtttc cgtgagcggc 480

tggcggctgt tcaagaagat tagctaa 507

<210> 407

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 407

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val

1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr

35 40 45

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

50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80
Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His

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

145 150 155 160
Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
165

<210> 408
<211> 519
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 408
atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60
cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120
cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180
ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300
ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360
cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420
tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgacggctc gagcggtgtt 480
tccgtgagcg gctggcggct gttcaagaag attagctaa 519
<210> 409
<211> 172
<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 409

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val

1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val

115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn

130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Ser Gly Val

145 150 155 160

Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

165 170

<210> 410

<211> 525

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 410

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180
ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240
cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300
ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360
cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420
tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgacggctc gagcggtggc 480
tcgagcggtg tgagcggctg gcggctgttc aagaagatta gctaa 525

<210> 411
<211> 174
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 411

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Ser Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

165 170

<210> 412

<211> 531

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 412

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgacggctc gagcggtggc 480

tcgagcggtg tttccgtgag cggctggcgg ctgttcaaga agattagcta a 531

<210> 413

<211> 176

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 413

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val

1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr

35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Ser Gly Gly
145 150 155 160

Ser Ser Gly Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
165 170 175

<210> 414

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 414

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgctgttcc gagtaaccat caacagccat 480

catcaccatc accactaa 498

<210> 415

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 415

Met Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala

1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr

50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys

65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr

85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe

100 105 110

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

115 120 125

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His

145 150 155 160

His His His His His

165

<210> 416

<211> 501

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 416

atggtgagcg gctggcggct gttcaagaag attagccacc atcaccatca ccatcatcac 60

ttcacactcg acgatttcgt tggggactgg gaacagacag ccgcctacaa cctggaccaa 120

gtccttgaac agggaggtgt gtccagtttg ctgcagaatc tcgccgtgtc cgtaactccg 180

atcatgagga ttgtccggag cggtgaaaat gccctgaaga tcgacatcca tgtcatcatc 240

ccgtatgaag gtctgagcgc cgaccaaatg gcccagatcg aagaggtgtt taaggtggtg 300

taccctgtgg atgatcatca ctttaaggtg atcctgccct atggcacact ggtaatcgac 360

ggggttacgc cgaacaagct gaactatttc ggacggccgt atgaaggcat cgccgtgttc 420

gacggcaaaa agatcactac cacagggacc ctgtggaacg gcaacaaaat tatcgacgag 480

cgcctgatca cccccgacta a 501

<210> 417

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 417

Met Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser His His His His
1 5 10 15

His His His His Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln
20 25 30

Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser
35 40 45

Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile
50 55 60

Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile
65 70 75 80

Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val
85 90 95

Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu
100 105 110

Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn

115 120 125

Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys
130 135 140
Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu
145 150 155 160
Arg Leu Ile Thr Pro Asp
165

<210> 418
<211> 510
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 418

atgaaacatc accatcacca tcatgtgagc ggctggcggc tgttcaagaa gattagcggc 60
agctccggtt tcacactcga cgatttcgtt ggggactggg aacagacagc cgcctacaac 120

ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc 180
gtaactccga tcatgaggat tgtccggagc ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat 240
gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt 300
aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg 360
gtaatcgacg gggttacgcc gaacaagctg aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc 420
gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactacc acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt 480
atcgacgagc gcctgatcac ccccgactaa 510

<210> 419
<211> 169
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 419

Met Lys His His His His His His Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys
1 5 10 15
Lys Ile Ser Gly Ser Ser Gly Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp
20 25 30

Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly

35 40 45

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

50 55 60

Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His

65 70 75 80

Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile

85 90 95

Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys

100 105 110

Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn

115 120 125

Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp

130 135 140

Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile

145 150 155 160

Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

165

<210> 420

<211> 507

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 420

atggtgagcg gctggcggct gttcaagaag attagcggca gctccggttt cacactcgac 60

gatttcgttg gggactggga acagacagcc gcctacaacc tggaccaagt ccttgaacag 120

ggaggtgtgt ccagtttgct gcagaatctc gccgtgtccg taactccgat catgaggatt 180

gtccggagcg gtgaaaatgc cctgaagatc gacatccatg tcatcatccc gtatgaaggt 240

ctgagcgccg accaaatggc ccagatcgaa gaggtgttta aggtggtgta ccctgtggat 300

gatcatcact ttaaggtgat cctgccctat ggcacactgg taatcgacgg ggttacgccg 360

aacaagctga actatttcgg acggccgtat gaaggcatcg ccgtgttcga cggcaaaaag 420

atcactacca cagggaccct gtggaacggc aacaaaatta tcgacgagcg cctgatcacc 480

cccgaccatc accatcacca tcattaa 507

<210> 421

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 421

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

Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr
20 25 30

Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln
35 40 45

Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly
50 55 60

Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly
65 70 75 80

Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val
85 90 95

Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr
100 105 110

Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg
115 120 125

Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr
130 135 140

Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
145 150 155 160

Pro Asp His His His His His His
165

<210> 422

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 422

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacgagaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgctgttcc gagtaaccat caacagccat 480

catcaccatc accactaa 498

<210> 423

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 423

Met Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu
20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg
35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr
85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe

100 105 110

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

115 120 125

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Glu Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His

145 150 155 160

His His His His His

165

<210> 424

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 424

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggattgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcgt taaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgctgttcc gagtaaccat caacagccat 480

catcaccatc accactaa 498

<210> 425

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 425

Met Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala

1 5 10 15

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

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

130 135 140
Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His
145 150 155 160
His His His His His
165

<210> 426
<211> 498
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 426
atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactgggaac agacagccgc ctacaacctg 60
gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120
actccgatcc aaaggatggt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240
gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300
atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgctgttcc gagtaaccat caacagccat 480

catcaccatc accactaa 498

<210> 427

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 427

Met Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu
20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Met Val Arg
35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr
85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe
100 105 110

Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr
115 120 125

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His
145 150 155 160

His His His His His
165

<210> 428

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 428

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactggaagc agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggatggt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgctgttcc gagtaaccat caacagccat 480

catcaccatc accactaa 498

<210> 429

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 429

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

1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Met Val Arg

35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr

50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys

65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr

85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe

100 105 110

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

115 120 125

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His

145 150 155 160

His His His His His

165

<210> 430

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 430

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactggaagc agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggatggt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacgacgt caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgctgttcc gagtaaccat caacagccat 480

catcaccatc accactaa 498

<210> 431

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 431

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

1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Met Val Arg

35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr

50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys

65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr

85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe

100 105 110

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

115 120 125

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Asp Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His

145 150 155 160

His His His His His

165

<210

> 432

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 432

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactggaagc agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggatggt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacgacgt caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgtccttcc gagtaaccat caacagccat 480

catcaccatc accactaa 498

<210> 433

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 433

Met Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys Gln Thr Ala
1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Met Val Arg
35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr

85 90 95

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe
100 105 110

Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr
115 120 125

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Asp Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His

145 150 155 160

His His His His His

165

<210> 434

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 434

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactggaagc agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggatggt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgtccttcc gagtaaccat caacagccat 480

catcaccatc accactaa 498

<210> 435

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 435

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

1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Met Val Arg

35 40 45

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr

50 55 60

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys

65 70 75 80

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

130 135 140
Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His
145 150 155 160
His His His His His
165

<210> 436
<211> 498
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 436
atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactggaagc agacagccgc ctacaacctg 60
gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120
actccgatcc aaaggatggt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240
gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgccctatgg cacactggta 300
atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360
gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcgt caaaattatc 420
gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgtccttcc gagtaaccat caacagccat 480
catcaccatc accactaa 498
<210> 437
<211> 165
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 437

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

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

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140
Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser His
145 150 155 160
His His His His His
165

<210> 438

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 438

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cacccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgactaa 468

<210> 439

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 439

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly His Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
145 150 155

<210> 440

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 440

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcgagaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgactaa 468

<210> 441

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 441

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val

1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val

115 120 125

Phe Asp Gly Glu Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn

130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

145 150 155

<210> 442

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 442

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

cctaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgactaa 468

<210> 443

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 443

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val

1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val

115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Pro Asn Gly Asn

130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

145 150 155

<210> 444

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 444

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcgatc ccgactaa 468

<210> 445

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 445

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Asp Pro Asp
145 150 155

<210> 446

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 446

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccg atgactaa 468

<210> 447

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 447

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Asp Asp
145 150 155

<210> 448

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 448

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cacccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcgagaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcaccc ccgactaa 468

<210> 449

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 449

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

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

<210> 450
<211> 468

<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 450

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60
cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120
cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180
ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240
cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300
ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cacccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcgagaaga tcactaccac agggaccctg 420
tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcgatc ccgactaa 468

<210> 451
<211> 155
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 451

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15
Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

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

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

<210> 452
<211> 468

<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 452
atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60
cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120
cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180
ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240
cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300
ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cacccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcgagaaga tcactaccac agggaccctg 420
tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcgatg atgactaa 468
<210> 453
<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 453

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly His Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Glu Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Asp Asp Asp
145 150 155

<210> 454

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 454

atgaaacatc accatcacca tcatgatttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgcccatcg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cacccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcgagaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcgatc ccgactaa 468

<210> 455

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 455

Met Lys His His His His His His Asp Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Ile Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly His Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
115 120 125

Phe Asp Gly Glu Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Asp Pro Asp
145 150 155

<210> 456

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 456

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgcccatcg gcacactggt aatcgacggg gagacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cacccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac ggcgagaaga tcactaccac agggaccctg 420

tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcgatc ccgactaa 468

<210> 457

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 457

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

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

85 90 95

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

<210> 458
<211> 468

<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 458

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60
cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120
cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180
ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240
cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300
ctgcccatcg gcacactggt aatcgacggg gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cacccgtatg aaggcatcgc cgatttcgac ggcgagaaga tcactaccac agggaccctg 420
tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcgatc ccgactaa 468

<210> 459
<211> 155
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 459

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15
Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

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

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

<210> 460
<211> 468

<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 460

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60
cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120
cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180
ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240
cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300
ctgcccatcg gcacactggt aatcgacggg gagacgccga acaagctgaa ctatttcgga 360

cacccgtatg aaggcatcgc cgatttcgac ggcgagaaga tcactaccac agggaccctg 420
tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc ctgatcgatc ccgactaa 468

<210> 461

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 461

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
35 40 45

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
50 55 60

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
65 70 75 80

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
85 90 95

Phe Lys Val Ile Leu Pro Ile Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Glu Thr
100 105 110

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly His Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Asp
115 120 125

Phe Asp Gly Glu Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
130 135 140

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Asp Pro Asp
145 150 155

<210> 462

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 462

atgaaacatc accatcacca tcatgtcttc acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa 60

cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg 120

cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc 180

ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc 240

cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc 300

ctgccctatg gcacactggt aatcgac 327

<210> 463

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 463

Met Lys His His His His His His Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val

1 5 10 15

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

20 25 30

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 464

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> synthetic

<400> 464

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 465

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 465

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile

1 5 10

<210> 466

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 466

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

1 5 10 15

<210> 467

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 467

Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Arg

1 5 10

<210> 468

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 468

Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys

1 5 10

<210> 469

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400

> 469

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys Val Ser Val Ser Gly

1 5 10 15

Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 470

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 470

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 471

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 471

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys Val Ser Val

1 5 10 15

Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20 25

<210> 472

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 472

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys Val Ser Gly

1 5 10 15

Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 473

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 473

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys Asn Val Thr

1 5 10 15

Gly Tyr Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn

20 25

<210> 474

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 474

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys Val Thr Gly

1 5 10 15

Tyr Arg Leu Phe Glu Lys Ile Ser

20

<210> 475

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 475

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys Val Ser Val Ser Gly

1 5 10 15

Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 476

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> synthetic

<400> 476

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 477

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 477

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys Val Ser Val

1 5 10 15

Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20 25

<210> 478

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 478

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys Val Ser Gly

1 5 10 15

Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 479

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 479

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys Val Ser Val Ser Gly

1 5 10 15

Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 480

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 480

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 481

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 481

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Val Ser Gly

1 5 10 15

Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 482

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 482

Gly Ser Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 483

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 483

Gly Ser Met Leu Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 484

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 484

Gly Ser Met Leu Phe Glu Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 485

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 485

Gly Ser Met Leu Phe Asn Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 486

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 486

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

1 5 10 15

Thr Thr Gly Thr Leu

20

<210> 487

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 487

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys Val Thr Gly

1 5 10 15

Tyr Arg Leu Phe Glu Lys Glu Ser

20

<210> 488

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 488

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys Val Glu Gly

1 5 10 15

Tyr Arg Leu Phe Glu Lys Ile Ser

20

<210> 489

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 489

Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile

1 5 10 15

Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

20

<210> 490

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 490

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly

1 5 10 15

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

20 25

<210> 491

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 491

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 492

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 492

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 493

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 493

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 494

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 494

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 495

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 495

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 496

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 496

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 497

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 497

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 498

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 498

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 499

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 499

Glu Lys Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 500

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 500

Glu Lys Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Ser Tyr Lys

1 5 10

<210> 501

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 501

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 502

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 502

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 503

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 503

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 504

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 504

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 505

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 505

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 506

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 506

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 507

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 507

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 508

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 508

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 509

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 509

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 510

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 510

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 511

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 511

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 512

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 512

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

1 5 10 15

Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

20 25 30

Thr Pro Asp

35

<210> 513

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 513

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 514

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> synthetic

<400> 514

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 515

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 515

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 516

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 516

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gln Lys Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 517

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 517

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 518

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 518

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys Val Ser Gly

1 5 10 15

Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 519

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 519

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Tyr Lys Val Ser Gly

1 5 10 15

Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210>

520

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 520

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Tyr Lys Val Ser Val
1 5 10 15

Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
20 25

<210> 521

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 521

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Val Ser Gly Trp Arg
1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser
20

<210> 522

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 522

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys Val Ser Val
1 5 10 15

Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
20 25

<210> 523

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 523

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys Val Ser Gly

1 5 10 15

Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 524

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 524

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

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 525

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 525

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

1 5 10 15

Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 526

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 526

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

1 5 10 15

Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20 25

<210> 527

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 527

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys Val Ser Val

1 5 10 15

Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20 25

<210> 528

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 528

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Gln Lys Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 529

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 529

Lys Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gln Lys Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 530

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 530

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

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 531

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 531

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile

20

<210> 532

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 532

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Tyr Lys Val Ser Val

1 5 10 15

Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile

20 25

<210> 533

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 533

Asp Arg Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Arg Val Ser Gly Trp Arg
1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser
20

<210> 534

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 534

Glu Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Val Ser Gly Trp Arg
1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser
20

<210> 535

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 535

Lys Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Lys Val Ser Gly Trp Arg
1 5 10 15

Leu Phe Lys Lys Ile Ser
20

<210> 536

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 536

Gly Ser Met Arg Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Arg Val Thr Gly

1 5 10 15

Tyr Arg Leu Phe Glu Arg Glu Ser

20

<210> 537

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 537

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Thr Gly Tyr Arg

1 5 10 15

Leu Phe Glu Lys Glu Ser

20

<210> 538

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 538

Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile

1 5 10 15

Asp

<210> 539

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 539

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

1 5 10 15

Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

20 25

<210> 540

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 540

Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Asp Phe Gly Lys Lys Ile Thr
1 5 10 15

Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
20 25 30

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val

35 40 45

Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
50 55

<210> 541

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 541

Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly
1 5 10 15

Ile Ala Val Asp Phe Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp
20 25 30

Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser

35 40 45

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe
50 55 60

Lys Lys Ile Ser
65

<210> 542

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 542

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 543

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 543

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 544

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 544

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 545

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 545

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 546

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 546

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 547

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 547

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 548

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 548

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 549

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 549

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 550

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 550

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 551

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 551

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 552

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 552

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 553

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 553

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 554

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 554

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 555

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 555

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 556

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 556

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 557

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 557

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 558

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 558

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 559

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 559

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 560

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 560

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 561

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 561

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 562

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 562

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 563

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 563

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 564

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 564

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 565

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 565

Glu Gln Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 566

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 566

Ser Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 567

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 567

Gly Glu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 568

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 568

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 569

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 569

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Lys Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 570

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 570

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Arg Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 571

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 571

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Asp Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 572

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 572

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 573

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 573

Glu Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 574

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 574

Glu Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 575

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 575

Glu Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 576

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 576

Glu Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 577

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 577

Glu Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gly Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 578

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 578

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 579

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 579

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 580

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 580

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 581

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 581

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 582

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 582

Gly Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 583

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 583

Gly Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 584

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 584

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 585

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 585

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 586

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 586

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gly Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 587

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 587

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gln Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 588

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 588

Gly Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 589

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 589

Gly Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 590

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 590

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 591

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 591

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 592

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 592

Asp Lys Leu Leu Phe Lys Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 593

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 593

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 594

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 594

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 595

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 595

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Gln Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 596

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 596

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 597

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 597

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 598

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 598

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 599

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 599

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 600

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 600

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Asn Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 601

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 601

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 602

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 602

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gln Lys

1 5 10

<210> 603

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 603

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gln Lys

1 5 10

<210> 604

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 604

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Lys

1 5 10

<210> 605

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 605

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Lys

1 5 10

<210> 606

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 606

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys

1 5 10

<210> 607

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 607

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys

1 5 10

<210> 608

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> synthetic

<400> 608

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 609

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 609

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 610

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 610

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 611

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 611

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 612

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 612

His Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 613

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 613

Gly Leu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 614

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 614

Gly Gln Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 615

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 615

Gly Thr Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 616

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 616

Gly Lys Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 617

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 617

Gly Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 618

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 618

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 619

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 619

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 620

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 620

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 621

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 621

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Thr Trp Lys

1 5 10

<210> 622

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 622

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 623

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 623

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gln Trp Lys

1 5 10

<210> 624

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 624

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Pro Trp Lys

1 5 10

<210> 625

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 625

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 626

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 626

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Gln

1 5 10

<210> 627

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 627

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Asn

1 5 10

<210> 628

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 628

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Thr

1 5 10

<210> 629

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 629

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp His

1 5 10

<210> 630

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 630

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Pro

1 5 10

<210> 631

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 631

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Arg

1 5 10

<210> 632

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 632

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asp Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 633

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 633

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Glu Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 634

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 634

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Gln Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 635

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 635

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Lys Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 636

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 636

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Arg Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 637

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 637

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Glu Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 638

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 638

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Asp Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 639

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 639

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Gln Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 640

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 640

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Asn Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 641

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 641

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Ser Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 642

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 642

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Asn Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 643

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 643

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Ser Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 644

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 644

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Trp Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 645

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 645

Gly Lys Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 646

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 646

Gly Lys Met Trp Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 647

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 647

Gly Lys Met Asn Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 648

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 648

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Tyr Lys

1 5 10

<210> 649

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 649

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Tyr Lys

1 5 10

<210> 650

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 650

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Lys Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 651

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 651

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 652

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 652

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

1 5 10

<210> 653

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 653

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

1 5 10

<210> 654

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 654

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Lys Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 655

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 655

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Arg Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 656

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 656

Arg Leu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 657

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 657

Arg Gln Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 658

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 658

Lys Leu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 659

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 659

Lys Gln Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 660

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 660

Glu Leu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 661

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 661

Asp Leu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 662

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 662

Asp Gln Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 663

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 663

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 664

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 664

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 665

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 665

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 666

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 666

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 667

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 667

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 668

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 668

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 669

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 669

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Ser Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 670

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 670

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 671

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 671

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Thr Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 672

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 672

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Lys Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 673

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 673

Gly Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 674

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 674

Arg Leu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 675

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 675

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 676

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 676

Glu Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 677

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 677

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

1 5 10

<210> 678

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 678

Glu Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 679

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 679

Glu Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 680

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 680

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 681

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 681

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

1 5 10

<210> 682

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 682

Asp Lys Leu Leu Phe Lys Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 683

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 683

Asp Lys Leu Leu Phe Lys Val Thr Ile Gln Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 684

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 684

Asp Lys Leu Leu Phe Lys Val Thr Ile Gly Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 685

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 685

Asp Lys Leu Leu Phe Lys Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 686

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 686

Asp Lys Leu Leu Phe Lys Val Thr Ile Glu Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 687

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 687

Lys Lys Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 688

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 688

Asp Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Arg Trp Arg

1 5 10

<210> 689

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 689

Glu Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Arg Trp Arg

1 5 10

<210> 690

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 690

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Arg Trp Arg

1 5 10

<210> 691

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 691

Asp Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Arg Trp Arg

1 5 10

<210> 692

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 692

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gln Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 693

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 693

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 694

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 694

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Glu Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 695

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 695

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 696

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 696

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Arg

1 5 10

<210> 697

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 697

Gly Arg Leu Leu Phe Val Val Val Ile Glu Arg Tyr Arg

1 5 10

<210> 698

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 698

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Arg Arg Ile Ser Cys

1 5 10

<210> 699

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 699

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Arg Cys

1 5 10

<210> 700

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 700

Gly Arg Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Arg Tyr Arg Cys

1 5 10

<210> 701

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 701

Gly Lys Leu Leu Phe Val Val Val Ile Glu Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 702

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 702

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

1 5 10 15

Phe Lys Lys Ile Ser

20

<210> 703

<211>

170

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 703

Met Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala

1 5 10 15

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu

20 25 30

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg
35 40 45
Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr

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

115 120 125
Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140
Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val
145 150 155 160
Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
165 170

<210> 704
<211> 170
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400>
704
Met Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
1 5 10 15
Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu
20 25 30
Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg
35 40 45
Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr

50 55 60

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

Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140
Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val
145 150 155 160
Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu Ile Leu
165 170

<210> 705
<211> 102
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 705
Met Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala

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

65 70 75 80

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr
85 90 95
Gly Thr Leu Val Ile Asp
100

<210> 706
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 706

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

<210> 707
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 707

Met Val Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala

1 5 10 15

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

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

<210> 708
<211> 148
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<
220><223> synthetic
<400> 708

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

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

Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140
Ile Thr Pro Asp
145

<210> 709
<211> 68
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 709
Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly
1 5 10 15
Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp
20 25 30

Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser
35 40 45
Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe
50 55 60
Lys Lys Ile Ser
65

<210> 710
<211> 46
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic

<400> 710

Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile
1 5 10 15

Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr
20 25 30
Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
35 40 45

<210> 711

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 711

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly
1 5 10 15
Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu

20 25 30
Phe Lys Lys Ile Ser
35

<210> 712

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 712

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg
1 5 10 15
Leu Phe Lys Lys Ile Ser
20

<210> 713

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 713

Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly

1 5 10 15

Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp

20 25 30

Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser

35 40 45

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe

50 55 60

Glu Glu Ile Leu

65

<210> 714

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 714

Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

<210> 715

<211> 37

<212> PRT

<

213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 715

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly

1 5 10 15

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Thr Gly Tyr Arg Leu

20 25 30

Phe Glu Glu Ile Leu

35

<210> 716

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 716

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Thr Gly Tyr Arg

1 5 10 15

Leu Phe Glu Glu Ile Leu

20

<210> 717

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 717

Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly

1 5 10 15

Ile Ala Val Phe Asp Gly

20

<210> 718

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 718

Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu

1 5

<210> 719

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 719

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
1 5 10 15

<210> 720

<211> 297

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 720

Met Ala Glu Ile Gly Thr Gly Phe Pro Phe Asp Pro His Tyr Val Glu
1 5 10 15

Val Leu Gly Glu Arg Met His Tyr Val Asp Val Gly Pro Arg Asp Gly
20 25 30

Thr Pro Val Leu Phe Leu His Gly Asn Pro Thr Ser Ser Tyr Val Trp
35 40 45

Arg Asn Ile Ile Pro His Val Ala Pro Thr His Arg Cys Ile Ala Pro
50 55 60

Asp Leu Ile Gly Met Gly Lys Ser Asp Lys Pro Asp Leu Gly Tyr Phe
65 70 75 80

Phe Asp Asp His Val Arg Phe Met Asp Ala Phe Ile Glu Ala Leu Gly
85 90 95

Leu Glu Glu Val Val Leu Val Ile His Asp Trp Gly Ser Ala Leu Gly
100 105 110

Phe His Trp Ala Lys Arg Asn Pro Glu Arg Val Lys Gly Ile Ala Phe
115 120 125

Met Glu Phe Ile Arg Pro Ile Pro Thr Trp Asp Glu Trp Pro Glu Phe
130 135 140

Ala Arg Glu Thr Phe Gln Ala Phe Arg Thr Thr Asp Val Gly Arg Lys

145 150 155 160

Leu Ile Ile Asp Gln Asn Val Phe Ile Glu Gly Thr Leu Pro Met Gly

165 170 175

Val Val Arg Pro Leu Thr Glu Val Glu Met Asp His Tyr Arg Glu Pro

180 185 190

Phe Leu Asn Pro Val Asp Arg Glu Pro Leu Trp Arg Phe Pro Asn Glu

195 200 205

Leu Pro Ile Ala Gly Glu Pro Ala Asn Ile Val Ala Leu Val Glu Glu

210 215 220

Tyr Met Asp Trp Leu His Gln Ser Pro Val Pro Lys Leu Leu Phe Trp

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Trp Leu Ser Thr Leu Glu Ile Ser Gly

290 295

<210> 721

<211> 582

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 721

atgaaacatc accatcacca tcatgtcaga tcatcttctc gaaccccgag tgacaagcct 60

gtagcccatg ttgtagcaaa ccctcaagct gaggggcagc tccagtggct gaaccgccgg 120

gccaatgccc tcctggccaa tggcgtggag ctgagagata accagctggt ggtgccatca 180

gagggcctgt acctcatcta ctcccaggtc ctcttcaagg gccaaggctg cccctccacc 240

catgtgctcc tcacccacac catcagccgc atcgccgtct cctaccagac caaggtcaac 300

ctcctctctg ccatcaagag cccctgccag agggagaccc cagaggggc tgaggccaag 360

ccctggtatg agcccatcta tctgggaggg gtcttccagc tggagaaggg tgaccgactc 420

agcgctgaga tcaatcggcc cgactatctc gactttgccg agtctgggca ggtctacttt 480

gggatcattg ccctgtcgag ttcaggtggt ggcgggagcg gtggagggag cagcggtgga 540

gtttccgtga gcggctggcg gctgttcaag aagattagct aa 582

<210> 722

<211> 193

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 722

Met Lys His His His His His His Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro

1 5 10 15

Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly

20 25 30

Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly

35 40 45

Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu

100 105 110

Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu

115 120 125

Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ile Ile Ala Leu Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Ser Ser Gly Gly Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile

180 185 190

Ser

<210> 723

<211> 696

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 723

atgggcaaga tgctgttccg agtaaccatc aacagctgga aggggagctc cggtggtggc 60

gggagcggag gtggaggctc gagcggtatg acgtataagt taatccttaa tggtaaaaca 120

ttgaaaggcg agacaactac tgaagctgtt gatgctgcta ctgcagaaaa agtcttcaaa 180

caatacgcta acgacaacgg tgttgacggt gaatggactt acgacgatgc gacgaaaacc 240

tttacggtca ccgaaaaacc agaagtgatc gatgcgtctg aattaacacc agccgtgaca 300

acttacaaac ttgttattaa tggtaaaaca ttgaaaggcg aaacaactac tgaggctgtt 360

gatgctgcta ctgcagagaa ggtgttcaaa caatatgcga atgacaacgg tgttgacggt 420

gagtggactt acgacgatgc gactaagacc tttacagtta ctgaaaaacc agaagtgatc 480

gatgcgtctg agttaacacc agccgtgaca acttacaaac ttgttattaa tggtaaaaca 540

ttgaaaggcg aaacaactac taaagcagta gacgcagaaa ctgcggagaa ggccttcaaa 600

caatacgcta acgacaacgg tgttgatggt gtttggactt atgatgatgc cacaaaaacc 660

tttacggtaa ctgagcatca tcaccatcac cactaa 696

<210> 724

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 724

Met Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Met Thr Tyr

20 25 30

Lys Leu Ile Leu Asn Gly Lys Thr Leu Lys Gly Glu Thr Thr Thr Glu
35 40 45
Ala Val Asp Ala Ala Thr Ala Glu Lys Val Phe Lys Gln Tyr Ala Asn

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

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

180 185 190
Glu Thr Ala Glu Lys Ala Phe Lys Gln Tyr Ala Asn Asp Asn Gly Val
195 200 205
Asp Gly Val Trp Thr Tyr Asp Asp Ala Thr Lys Thr Phe Thr Val Thr
210 215 220
Glu His His His His His His
225 230

<210> 725
<211> 693
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 725

atggacaaga tgctgttccg agtaaccatc aacaagtgga aggggagctc cggtggtggc 60

gggagcggag gtggaggctc gagcggtatg acgtataagt taatccttaa tggtaaaaca 120
ttgaaaggcg agacaactac tgaagctgtt gatgctgcta ctgcagaaaa agtcttcaaa 180
caatacgcta acgacaacgg tgttgacggt gaatggactt acgacgatgc gacgaaaacc 240
tttacggtca ccgaaaaacc agaagtgatc gatgcgtctg aattaacacc agccgtgaca 300
acttacaaac ttgttattaa tggtaaaaca ttgaaaggcg aaacaactac tgaggctgtt 360
gatgctgcta ctgcagagaa ggtgttcaaa caatatgcga atgacaacgg tgttgacggt 420
gagtggactt acgacgatgc gactaagacc tttacagtta ctgaaaaacc agaagtgatc 480

gatgcgtctg agttaacacc agccgtgaca acttacaaac ttgttattaa tggtaaaaca 540
ttgaaaggcg aaacaactac taaagcagta gacgcagaaa ctgcggagaa ggccttcaaa 600
caatacgcta acgacaacgg tgttgatggt gtttggactt atgatgatgc cacaaaaacc 660
tttacggtaa ctgagcatca tcaccatcac cac 693

<210> 726
<211> 231
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> synthetic
<400> 726

Met Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys Gly Ser
1 5 10 15

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

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

100 105 110

Gly Glu Thr Thr Thr Glu Ala Val Asp Ala Ala Thr Ala Glu Lys Val

115 120 125

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

130 135 140

Asp Asp Ala Thr Lys Thr Phe Thr Val Thr Glu Lys Pro Glu Val Ile

145 150 155 160

Asp Ala Ser Glu Leu Thr Pro Ala Val Thr Thr Tyr Lys Leu Val Ile

165 170 175

Asn Gly Lys Thr Leu Lys Gly Glu Thr Thr Thr Lys Ala Val Asp Ala

180 185 190

Glu Thr Ala Glu Lys Ala Phe Lys Gln Tyr Ala Asn Asp Asn Gly Val

195 200 205

Asp Gly Val Trp Thr Tyr Asp Asp Ala Thr Lys Thr Phe Thr Val Thr

210 215 220

Glu His His His His His His

225 230

<210> 727

<211> 693

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 727

atggacaagc tcctgttcac ggtaaccatc gagaagtata aggggagctc cggtggtggc 60

gggagcggag gtggaggctc gagcggtatg acgtataagt taatccttaa tggtaaaaca 120

ttgaaaggcg agacaactac tgaagctgtt gatgctgcta ctgcagaaaa agtcttcaaa 180

caatacgcta acgacaacgg tgttgacggt gaatggactt acgacgatgc gacgaaaacc 240

tttacggtca ccgaaaaacc agaagtgatc gatgcgtctg aattaacacc agccgtgaca 300

acttacaaac ttgttattaa tggtaaaaca ttgaaaggcg aaacaactac tgaggctgtt 360

gatgctgcta ctgcagagaa ggtgttcaaa caatatgcga atgacaacgg tgttgacggt 420

gagtggactt acgacgatgc gactaagacc tttacagtta ctgaaaaacc agaagtgatc 480

gatgcgtctg agttaacacc agccgtgaca acttacaaac ttgttattaa tggtaaaaca 540

ttgaaaggcg aaacaactac taaagcagta gacgcagaaa ctgcggagaa ggccttcaaa 600

caatacgcta acgacaacgg tgttgatggt gtttggactt atgatgatgc cacaaaaacc 660

tttacggtaa ctgagcatca tcaccatcac cac 693

<210> 728

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 728

Met Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Tyr Lys Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Met Thr Tyr
20 25 30

Lys Leu Ile Leu Asn Gly Lys Thr Leu Lys Gly Glu Thr Thr Thr Glu
35 40 45

Ala Val Asp Ala Ala Thr Ala Glu Lys Val Phe Lys Gln Tyr Ala Asn
50 55 60

Asp Asn Gly Val Asp Gly Glu Trp Thr Tyr Asp Asp Ala Thr Lys Thr
65 70 75 80

Phe Thr Val Thr Glu Lys Pro Glu Val Ile Asp Ala Ser Glu Leu Thr
85 90 95

Pro Ala Val Thr Thr Tyr Lys Leu Val Ile Asn Gly Lys Thr Leu Lys
100 105 110

Gly Glu Thr Thr Thr Glu Ala Val Asp Ala Ala Thr Ala Glu Lys Val
115 120 125

Phe Lys Gln Tyr Ala Asn Asp Asn Gly Val Asp Gly Glu Trp Thr Tyr
130 135 140

Asp Asp Ala Thr Lys Thr Phe Thr Val Thr Glu Lys Pro Glu Val Ile
145 150 155 160

Asp Ala Ser Glu Leu Thr Pro Ala Val Thr Thr Tyr Lys Leu Val Ile
165 170 175

Asn Gly Lys Thr Leu Lys Gly Glu Thr Thr Thr Lys Ala Val Asp Ala
180 185 190

Glu Thr Ala Glu Lys Ala Phe Lys Gln Tyr Ala Asn Asp Asn Gly Val
195 200 205

Asp Gly Val Trp Thr Tyr Asp Asp Ala Thr Lys Thr Phe Thr Val Thr
210 215 220

Glu His His His His His His
225 230

<210> 729

<211> 693

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 729

atgaagaaga tgctgttccg agtaaccatc cagaagtgga aggggagctc cggtggtggc 60

gggagcggag gtggaggctc gagcggtatg acgtataagt taatccttaa tggtaaaaca 120

ttgaaaggcg agacaactac tgaagctgtt gatgctgcta ctgcagaaaa agtcttcaaa 180

caatacgcta acgacaacgg tgttgacggt gaatggactt acgacgatgc gacgaaaacc 240

tttacggtca ccgaaaaacc agaagtgatc gatgcgtctg aattaacacc agccgtgaca 300

acttacaaac ttgttattaa tggtaaaaca ttgaaaggcg aaacaactac tgaggctgtt 360

gatgctgcta ctgcagagaa ggtgttcaaa caatatgcga atgacaacgg tgttgacggt 420

gagtggactt acgacgatgc gactaagacc tttacagtta ctgaaaaacc agaagtgatc 480

gatgcgtctg agttaacacc agccgtgaca acttacaaac ttgttattaa tggtaaaaca 540

ttgaaaggcg aaacaactac taaagcagta gacgcagaaa ctgcggagaa ggccttcaaa 600

caatacgcta acgacaacgg tgttgatggt gtttggactt atgatgatgc cacaaaaacc 660

tttacggtaa ctgagcatca tcaccatcac cac 693

<210> 730

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> synthetic

<400> 730

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

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

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

180 185 190
Glu Thr Ala Glu Lys Ala Phe Lys Gln Tyr Ala Asn Asp Asn Gly Val
195 200 205
Asp Gly Val Trp Thr Tyr Asp Asp Ala Thr Lys Thr Phe Thr Val Thr
210 215 220
Glu His His His His His His
225 230