(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0121816
(43) 공개일자 2022년09월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 9/02 (2006.01) *C12N 15/62* (2006.01)
C12Q 1/66 (2006.01) *G01N 21/76* (2006.01)
G01N 33/58 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 9/0069 (2013.01)
C12N 15/62 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7021856
(22) 출원일자(국제) 2020년11월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년06월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/062499
(87) 국제공개번호 WO 2021/108765
국제공개일자 2021년06월03일
(30) 우선권주장
62/941,255 2019년11월27일 미국(US)

(71) 출원인
프로메가 코포레이션
미국 53711-5399 위스콘신주 매디슨 우즈 할로우 로드 2800
(72) 발명자
킨케이드, 버지니아
미국 53713 위스콘신주 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션 내
엔셀, 랜스 피.
미국 53713 위스콘신주 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 192 항

(54) 발명의 명칭 **다분할 루시퍼라제 펩타이드 및 폴리펩타이드**

(57) 요 약

본원에는 삼분할 또는 다분할 생물발광 복합체의 조립을 위한 생물발광 폴리펩타이드 및 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 생물발광 복합체는 3개 이상의 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 성분의 상호작용 시에 형성된다.

(52) CPC특허분류
C12Q 1/66 (2013.01)
C12Y 113/12005 (2013.01)
G01N 21/763 (2013.01)
G01N 33/582 (2013.01)
C07K 2319/61 (2013.01)
(72) 발명자
홀, 메리
미국 53713 위스콘신주 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션 내
킬로란, 마이클
미국 53713 위스콘신주 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션 내
우드, 키스
미국 53713 위스콘신주 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션 내
다트, 멜러니
미국 53713 위스콘신주 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션 내
호앙, 트리쉬
미국 53713 위스콘신주 매디슨 우즈 할로우 로드 2800 프로메가 코포레이션 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

서열번호 23과 40% 초과, 100% 미만의 서열 동일성을 갖고 서열번호 6, 서열번호 9 및/또는 서열번호 29와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드로서, 여기서 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 펩타이드가 서열번호 25로 이루어진 제2 펩타이드 및 서열번호 17로 이루어진 폴리펩타이드 보체와 접촉할 때, 펩타이드 및 코엘렌테라진 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해 실질적으로 증가되는, 펩타이드.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 생물발광 신호는 펩타이드가 제2 펩타이드 및 상기 폴리펩타이드 보체와 연합될 때, 실질적으로 증가되는, 펩타이드.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호 6 및/또는 서열번호 9의 펩타이드와 비교하여 하나 이상의 특성의 향상을 나타내며, 상기 특성은 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체와 조합되는 경우 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체에 대한 친화도, 발현, 용해도, 안정성, 및 생물발광 활성으로부터 선택되는, 펩타이드.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 천연 발생 단백질 또는 이의 단편이 아닌, 펩타이드.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 비천연 아미노산, 아미노산 유사체 및/또는 펩토이드 아미노산을 함유하는, 펩타이드.

청구항 6

제1항의 펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 7

제1항의 펩타이드 및 부가적인 아미노산 서열을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머(aptamer), 아피머(affimer), 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 제1 상호작용 폴리펩타이드와 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시에 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성되는 제1 상호작용 폴리펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 세포 구획, 세포, 조직, 또는 유기체 내에서 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 함께 공동국재화되도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 12

제8항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질이고 후보 약물 표적인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 13

제7항의 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 14

서열번호 25와 40% 초과, 100% 미만의 서열 동일성을 갖고 서열번호 7 및/또는 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드로서, 여기서 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 펩타이드가 서열번호 23으로 이루어지는 제2 펩타이드 및 서열번호 17로 이루어지는 폴리펩타이드 보체와 접촉할 때, 펩타이드 및 코엘렌테라진 기질 단독에 의해 생성되는 생물발광 신호에 비해 실질적으로 증가되는, 펩타이드.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 생물발광 신호는 펩타이드가 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체와 연합될 때 실질적으로 증가되는, 펩타이드.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호 7 및/또는 서열번호 10의 펩타이드와 비교하여 하나 이상의 특성의 향상을 나타내며, 상기 특성은 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체와 조합되는 경우 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체에 대한 친화도, 발현, 용해도, 안정성, 및 생물발광 활성으로부터 선택되는, 펩타이드.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 천연 발생 단백질 또는 이의 단편이 아닌, 펩타이드.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 비천연 아미노산, 아미노산 유사체 및/또는 펩토이드 아미노산을 함유하는, 펩타이드.

청구항 19

제14항의 펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 20

제14항의 펩타이드 및 부가적인 아미노산 서열을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백

질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 제1 상호작용 폴리펩타이드와 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시, 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성되는 제1 상호작용 폴리펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 세포 구획, 세포, 조직, 또는 유기체 내에서 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 함께 공동국재화되도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 25

제21항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질이고 후보 약물 표적인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 26

제20항의 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 27

(a) 서열번호 25와 40% 초과, 100% 미만의 서열 동일성을 갖고 서열번호 7 및/또는 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드; 및

(b) 서열번호 23과 40% 초과, 100% 미만의 서열 동일성을 갖고 서열번호 6, 서열번호 9, 및 서열번호 29와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드;

를 포함하는 조성물로서,

여기서 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 제1 펩타이드가 제2 펩타이드 및 서열번호 17로 이루어지는 폴리펩타이드 보체와 접촉할 때, 제1 펩타이드 및/또는 제2 펩타이드 및 코엘렌테라진 기질 단독에 의해 생성되는 생물발광 신호에 비해 실질적으로 증가되는, 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 생물발광 신호는 제1 펩타이드가 제2 펩타이드 및 상기 폴리펩타이드 보체와 연합될 때 실질적으로 증가되는, 조성물.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 제1 펩타이드는 서열번호 7 및/또는 서열번호 10의 펩타이드와 비교하여 하나 이상의 특성의 향상을 나타내고, 상기 제2 펩타이드는 서열번호 6, 서열번호 9, 및 서열번호 29의 펩타이드와 비교하여 하나 이상의 특성의 향상을 나타내며, 상기 특성은 상기 제2 펩타이드 및 상기 폴리펩타이드 보체와 조합되는 경우 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체에 대한 친화도, 발현, 용해도, 안정성, 및 생물발광 활성으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 30

제27항에 있어서, 상기 제1 및/또는 제2 펩타이드의 아미노산 서열은 천연 발생 단백질 또는 이의 단편이 아닌, 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 제1 및/또는 제2 펩타이드의 아미노산 서열은 비천연 아미노산, 아미노산 유사체 및/또는 펩토이드 아미노산을 함유하는, 조성물.

청구항 32

제27항의 제1 펩타이드 및 제2 펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는 핵산을 포함하는, 조성물.

청구항 33

제27항의 제1 및 제2 펩타이드 및 부가적인 아미노산 서열을 포함하는 융합 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티인, 조성물.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 제1 상호작용 폴리펩타이드와 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시, 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성되는 상기 제1 상호작용 폴리펩타이드인, 조성물.

청구항 37

제34항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 세포 구획, 세포, 조직, 또는 유기체 내에서 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 함께 공동국재화되도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드인, 조성물.

청구항 38

제34항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질이고 후보 약물 표적인, 조성물.

청구항 39

제33항의 조성물을 암호화하는 서열을 포함하는 핵산을 포함하는, 조성물.

청구항 40

서열번호 17과 40% 초과, 100% 미만의 서열 동일성을 갖고 서열번호 5, 서열번호 8, 및/또는 서열번호 27과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드로서, 여기서 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 폴리펩타이드가 서열번호 23으로 이루어지는 제1 펩타이드 및 서열번호 25로 이루어지는 제2 펩타이드와 접촉할 때, 폴리펩타이드 및 코엘렌테라진 기질 단독에 의해 생성되는 생물발광 신호에 비해 실질적으로 증가되는, 폴리펩타이드.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 생물발광 신호는 폴리펩타이드가 제1 및 제2 펩타이드와 연합될 때 실질적으로 증가되는, 폴리펩타이드.

청구항 42

제40항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 서열번호 5 및/또는 서열번호 8의 폴리펩타이드와 비교하여 하나 이상의 특성의 향상을 나타내며, 상기 특성은 제1 및 제2 펩타이드와 조합되는 경우 제1 및/또는 제2 펩타이드에 대한 친화도, 발현, 용해도, 안정성, 및 생물발광 활성으로부터 선택되는, 폴리펩타이드.

청구항 43

제40항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 천연 발생 단백질 또는 이의 단편이 아닌, 폴리펩타이드.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 비천연 아미노산, 아미노산 유사체 및/또는 펩토이드 아미노산을 함유하는, 폴리펩타이드.

청구항 45

제40항의 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 46

제40항의 폴리펩타이드 및 부가적인 아미노산 서열을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 49

제47항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 제1 상호작용 폴리펩타이드와 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시에 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성되는 제1 상호작용 폴리펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 50

제47항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 세포 구획, 세포, 조직, 또는 유기체 내에서 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 함께 공동국재화되도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 51

제47항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질이고 후보 약물 표적인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 52

제46항의 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 53

서열번호 51 및/또는 302와 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 5, 서열번호 8, 및 서열번호 27과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드로서, 여기서 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 폴리펩타이드가 서열번호 23으로 이루어지는 제1 펩타이드 및 서열번호 25로 이루어지는 제2 펩타이드와 접촉할 때, 펩타이드 및 코엘렌테라진 기질 단독에 의해 생성되는 생물발광 신호에 비해 실질적으로 증가되는, 폴리펩타이드.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 생물발광 신호는 폴리펩타이드가 제1 및 제2 펩타이드와 연합될 때 실질적으로 증가되는, 폴리펩타이드.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 폴리펩타이드는 서열번호 5 및/또는 서열번호 8의 폴리펩타이드와 비교하여 하나 이상의 특성의 향상을 나타내며, 상기 특성은 제1 및 제2 펩타이드와 조합되는 경우 제1 및/또는 제2 펩타이드에 대한

친화도, 발현, 용해도, 안정성, 및 생물발광 활성으로부터 선택되는 것인, 폴리펩타이드.

청구항 56

제53항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 천연 발생 단백질 또는 이의 단편이 아닌, 폴리펩타이드.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 비천연 아미노산, 아미노산 유사체 및/또는 펩토이드 아미노산을 함유하는, 폴리펩타이드.

청구항 58

제53항의 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 59

제53항의 폴리펩타이드 및 부가적인 아미노산 서열을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 62

제60항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 제1 상호작용 폴리펩타이드와 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시에 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성되는 제1 상호작용 폴리펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 63

제60항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 세포 구획, 세포, 조직, 또는 유기체 내에서 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 함께 공동국재화되도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 64

제60항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질이고 후보 약물 표적인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 65

제59항의 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 66

(a) 서열번호 17, 21, 또는 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 5 및/또는 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드;

(b) 서열번호 23과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 6 및/또는 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드; 및

(c) 서열번호 25와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)

의 서열 동일성 및 서열번호 7 및/또는 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드;

를 포함하는 생물발광 복합체로서,

상기 생물발광 복합체는 폴리펩타이드 단독, 제1 펩타이드 단독, 제2 펩타이드 단독, 및 폴리펩타이드, 제1 펩타이드 및 제2 펩타이드 중 임의의 2개의 존재 하의 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질과 비교하여, 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 실질적으로 증가된 생물발광을 생성하는, 생물발광 복합체.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 제1 펩타이드는 제1 펩타이드 태그이고, 상기 제2 펩타이드는 제2 펩타이드 태그이며, 상기 제1 및 제2 펩타이드 태그는 관심 분자, 관심 펩타이드, 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 또는 결합 모이어티로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 모이어티에 각각 연결되는, 생물발광 복합체.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 제1 펩타이드 태그 또는 상기 제2 펩타이드 태그는 약물 또는 약물 후보에 연결되고, 다른 펩타이드 태그는 약물 표적 또는 후보 약물 표적에 연결되고, 생물발광 복합체로부터 생물발광의 강도는 약물 표적 또는 후보 약물 표적에 대한 약물 또는 약물 후보의 친화도와 상관관계가 있는, 생물발광 복합체.

청구항 69

제67항에 있어서, 상기 제1 펩타이드 태그는 제1 상호작용 요소에 연결되고 상기 제2 펩타이드 태그는 제2 상호작용 요소에 연결되며, 상기 생물발광 복합체로부터 생물발광의 강도는 검정된 조건 하에서 제2 상호작용 요소에 대한 상기 제1 상호작용 요소의 친화도와 상관관계가 있는, 생물발광 복합체.

청구항 70

제67항에 있어서, 상기 제1 펩타이드 태그는 제1 공동국재화 요소에 연결되고 상기 제2 펩타이드 태그는 제2 공동국재화 요소에 연결되며, 여기서 실질적으로 증가된 생물발광은 검정된 조건하에서 제1 공동국재화 요소와 제2 공동국재화 요소의 공동국재화를 나타내지만 반드시 상호작용을 나타내는 것은 아닌, 생물발광 복합체.

청구항 71

(a) (i) 서열번호 23과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 6 및 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드,

(ii) 서열번호 25와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 7 및 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드,

(iii) 서열번호 17, 21, 및/또는 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 5 및/또는 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 성분으로서, 상기 제1 펩타이드 태그, 상기 제2 펩타이드 태그, 및 상기 폴리펩타이드 성분은 제1 분자 실체와 제2 분자 실체의 상호작용 시, 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 폴리펩타이드 성분, 및

(iv) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질

을 조합하는 단계; 및

(b) 발광을 검출하는 단계로서, 상기 폴리펩타이드 성분 및 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 단독에 의해 생성된 발광 수준과 비교하여 더 큰 발광 수준은 상기 폴리펩타이드 성분과 제1 및 제2 펩타이드의 생물발광 복합체의 형성을 나타내는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 여기서 폴리펩타이드 성분 및 제1 및 제2 펩타이드 중 하나 이상은 세포에서 발현되고, 외인성으로 세포에 첨가되고/되거나 샘플에 첨가되는, 방법.

청구항 73

제1 분자 실체와 제2 분자 실체 사이의 상호작용을 검출하는 방법으로서,

(a) 서열번호 23과 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 6 및/또는 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드 태그로 제1 분자 실체를 태그화하는 단계;

(b) 서열번호 25와 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 7 및/또는 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드 태그로 제2 분자 실체를 태그화하는 단계;

(c) 상기 태그화된 제1 분자 실체와 상기 태그화된 제2 분자 실체를 조합하는 단계;

(d) 서열번호 17, 21 및/또는 302와 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 5 및/또는 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 성분을 첨가하는 단계로서, 상기 제1 펩타이드 태그, 상기 제2 펩타이드 태그, 및 상기 폴리펩타이드 성분은 상기 제1 분자 실체와 상기 제2 분자 실체의 상호작용 시 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 단계;

(e) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 첨가하는 단계; 및

(f) 상기 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 상기 발광 신호의 크기가 상기 제1 분자 실체와 상기 제2 분자 실체 사이의 상호작용 강도와 상관관계가 있는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 제1 분자 실체 및/또는 상기 제2 분자 실체는 관심 단백질 또는 관심 펩타이드이고, 태그화는 제1 펩타이드 태그 및/또는 제2 펩타이드 태그와 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체의 융합체를 생성하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 75

제73항에 있어서, 상기 제1 분자 실체 및/또는 상기 제2 분자 실체는 소분자이고, 태그화는 제1 펩타이드 태그 및/또는 제2 펩타이드 태그와 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체를 직접 또는 간접적으로 연결하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 76

제73항에 있어서, 상기 제1 분자 실체 및 제2 분자 실체 중 하나는 약물 또는 약물 후보이고, 다른 하나는 약물 표적 또는 후보 약물 표적이며, 생물발광 신호는 약물 표적 또는 후보 약물 표적인 다른 하나에 대한 약물 또는 약물 후보의 결합을 나타내는, 방법.

청구항 77

제73항에 있어서, 상기 태그화된 제1 분자 실체와 상기 태그화된 제2 분자 실체를 조합하는 단계가 세포 내에서 하나 또는 둘 모두를 발현하는 단계 및/또는 하나 또는 둘 모두를 세포에 첨가하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 78

세포를 이용하여 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 제2 단백질 또는 펩타이드 실체 사이의 상호작용을 검출하는 방법으로서,

(a) 상기 제1 단백질 또는 펩타이드 실체 및 서열번호 23과 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 6 및 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드 태그를 포함하는 융합체를 상기 세포 내에서 발현시키는 단계;

(b) 상기 제2 단백질 또는 펩타이드 실체 및 서열번호 25와 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 7 및/또는 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드 태그를 포함하는 융합체를 상기 세포 내에서 발현시키는 단계;

(c) 서열번호 17, 21 및/또는 302와 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 5 및/또는 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 성분을 상기 세포에 의해 발현시키는 단계로서, 상기 제1 펩타이드 태그, 상기 제2 펩타이드 태그, 및 상기 폴리펩타이드 성분은 상기 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 상기 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 상호작용 시에 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 단계;

(d) 상기 세포에 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 첨가하는 단계; 및

(e) 상기 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 상기 발광 신호의 크기가 상기 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 상기 제2 단백질 또는 펩타이드 실체 사이의 상호작용 강도와 상관관계가 있는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 79

제1 분자 실체와 제2 분자 실체의 공동국재화를 검출하는 방법으로서,

(a) 서열번호 23과 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 6 및/또는 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드 태그로 상기 제1 분자 실체를 태그화하는 단계;

(b) 서열번호 25와 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 7 및/또는 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드 태그로 상기 제2 분자 실체를 태그화하는 단계;

(c) 상기 태그화된 제1 분자 실체와 상기 태그화된 제2 분자 실체를 동일 시스템에서 조합하는 단계;

(d) 서열번호 17, 21 및/또는 302와 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 5 및 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 성분을 상기 시스템에 첨가하는 단계로서, 상기 제1 펩타이드 태그, 상기 제2 펩타이드 태그, 및 상기 폴리펩타이드 성분은 상기 제1 분자 실체와 상기 제2 분자 실체의 공동국재화 시에 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 것인 단계;

(e) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 상기 시스템에 첨가하는 단계; 및

(f) 상기 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 배경을 초과하는 상기 발광 신호의 존재는 상기 시스템 내에 상기 제1 분자 실체와 상기 제2 분자 실체의 공동국재화를 나타내고, 및/또는 상기 발광 신호의 크기는 상기 제1 분자 실체와 상기 제2 분자 실체가 상기 시스템 내에서 공동국재화하는 양과 상관관계가 있는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 시스템은 세포, 조직, 기관, 전체 유기체, 생화학적, 비세포 샘플을 포함하는, 방법.

청구항 81

제79항에 있어서, 상기 제1 분자 실체 및/또는 상기 제2 분자 실체는 관심 단백질 또는 관심 펩타이드이고, 태그화는 제1 펩타이드 태그 및/또는 제2 펩타이드 태그와 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체의 융합체를 생성하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 82

제79항에 있어서, 상기 제1 분자 실체 및/또는 상기 제2 분자 실체는 소분자이고, 태그화는 제1 펩타이드 태그 및/또는 제2 펩타이드 태그와 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체를 직접 또는 간접적으로 연결하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 83

제79항에 있어서, 상기 태그화된 제1 분자 실체와 상기 태그화된 제2 분자 실체를 조합하는 단계는 시스템 내에서 하나 또는 둘 모두를 발현시키는 단계 및/또는 시스템에 하나 또는 둘 모두를 첨가하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 84

세포를 이용하여 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 공동국재화를 검출하는 방법으로서,

(a) 상기 제1 단백질 또는 펩타이드 실체 및 서열번호 23과 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 6 및/또는 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드 태그를 포함하는 융합체를 상기 세포 내에서 발현시키는 단계;

(b) 상기 제2 단백질 또는 펩타이드 실체 및 서열번호 25와 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 7 및/또는 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드 태그를 포함하는 융합체를 상기 세포 내에서 발현시키는 단계;

(c) 상기 세포를 이용하여 서열번호 17, 21 및/또는 302와 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 5 및/또는 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 성분을 발현시키는 단계로서, 상기 제1 펩타이드 태그, 상기 제2 펩타이드 태그, 및 상기 폴리펩타이드 성분은 상기 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 상기 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 공동국재화 시에 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 것인 단계;

(d) 상기 세포에 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 첨가하는 단계; 및

(d) 상기 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 배경을 초과하는 상기 발광 신호의 존재는 상기 세포 내에 상기 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 상기 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 공동국재화를 나타내고, 및/또는 상기 발광 신호의 크기는 상기 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 상기 제2 단백질 또는 펩타이드 실체가 상기 시스템 내에서 공동국재화하는 양과 상관관계가 있는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 85

(a) 서열번호 23과 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 6 및/또는 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드 태그에 접합된 제1 결합 모이어티; 및

(b) 서열번호 25와 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 7 및/또는 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드 태그에 접합된 제2 결합 모이어티

를 포함하는, 키트.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 제1 결합 모이어티는 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질), 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 키트.

청구항 87

제86항에 있어서, 상기 제1 및 제2 결합 모이어티는 동일한 표적 실체 상의 항원, 에피토프 또는 서열에 결합하도록 구성된 1차 결합 모이어티인, 키트.

청구항 88

제86항에 있어서, 상기 제1 및 제2 결합 모이어티는 1차 결합 모이어티 상의 항원, 에피토프 또는 서열에 결합하도록 구성된 2차 결합 모이어티인, 키트.

청구항 89

제86항에 있어서, 서열번호 17, 21, 및/또는 302와 40% 이상의 서열 동일성 및 서열번호 5 및/또는 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 시약을 추가로 포함하는, 키트.

청구항 90

제89항에 있어서, 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체를 추가로 포함하는, 키트.

청구항 91

제1 항원, 에피토프, 또는 서열 및 별개의 제2 항원, 에피토프, 또는 서열을 표시(display)하는 표적 분자를 검출하는 방법으로서,

(a) 상기 표적 분자를 함유하는 샘플을 (i) 상기 제1 항원, 에피토프 또는 서열을 인식하는 제1의 1차 결합 모이어티 및 (ii) 상기 제2 항원, 에피토프 또는 서열을 인식하는 제2의 1차 결합 모이어티와 접촉시키고, 상기 제1 및 제2의 1차 결합 모이어티가 상기 제1 및 제2 항원, 에피토프 또는 서열에 결합하도록 하는 단계;

(b) 상기 샘플을 (i) 제1 펩타이드 태그에 접합된 제1의 2차 결합 모이어티 및 (ii) 제2 펩타이드 태그에 접합된 제2의 2차 결합 모이어티와 접촉시키고, 상기 제1 및 제2의 2차 결합 모이어티가 상기 제1 및 제2의 1차 결합 모이어티에 결합하도록 하는 단계로서, 상기 제1의 2차 결합 모이어티는 상기 제1의 1차 결합 모이어티를 인식하고, 상기 제2의 2차 결합 모이어티는 상기 제2의 1차 결합 모이어티를 인식하며, 상기 제1 또는 제2 펩타이드 태그는 서열번호 23과 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 6 및/또는 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제1 또는 제2 펩타이드 태그 중 다른 하나는 서열번호 25와 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 7 및/또는 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 단계;

(c) 상기 샘플을 서열번호 17, 21, 및/또는 302와 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 5 및/또는 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분과 접촉시키는 단계로서, 상기 제1 펩타이드 태그, 상기 제2 펩타이드 태그, 및 상기 폴리펩타이드 성분은 상호작용 시 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 단계;

(d) 상기 샘플을 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질과 접촉시키는 단계; 및

(e) 상기 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 배경을 초과하는 상기 발광 신호의 존재는 상기 표적 분자의 존재를 나타내고 및/또는 상기 발광 신호의 크기는 상기 샘플 내 표적 분자의 양과 상관관계가 있는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 상기 결합 모이어티는 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질), 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 93

제91항에 있어서, 상기 표적 분자는 단백질, 핵산, 또는 소분자인, 방법.

청구항 94

제91항에 있어서, 상기 샘플은 시험관내 또는 생체내에 있는, 방법.

청구항 95

표적 분자를 검출하는 방법으로서, 상기 표적 분자는 제1 항원, 에피토프, 또는 서열 및 별개의 제2 항원, 에피토프, 또는 서열을 표시하고,

(a) 상기 샘플을 (i) 제1 펩타이드 태그에 접합된 제1 결합 모이어티 및 (ii) 제2 펩타이드 태그에 접합된 제2 결합 모이어티와 접촉시키고, 상기 제1 및 제2 결합 모이어티가 상기 제1 및 제2 항원, 에피토프, 또는 서열에 결합하도록 하는 단계로서, 상기 제1의 2차 결합 모이어티는 상기 제1 항원, 에피토프, 또는 서열을 인식하고, 상기 제2 결합 모이어티는 상기 제2 항원, 에피토프, 또는 서열을 인식하며, 상기 제1 또는 제2 펩타이드 태그는 서열번호 23과 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 6 및/또는 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제1 또는 제2 펩타이드 태그 중 다른 하나는 서열번호 25와 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 서열번호 7 및/또는 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 단계;

(c) 상기 샘플을 서열번호 17, 21, 및/또는 302와 40% 이상의 서열 동일성 및 서열번호 5 및/또는 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분과 접촉시키는 단계로서, 상기 제1 펩타이드 태그, 상기 제2 펩타이드 태그, 및 상기 폴리펩타이드 성분은 상호작용 시 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 단계;

(d) 상기 샘플을 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질과 접촉시키는 단계; 및

(e) 상기 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 배경을 초과하는 상기 발광 신호의 존재는 상기 표적 분자의 존재를 나타내고 및/또는 상기 발광 신호의 크기는 상기 샘플 내 표적 분자의 양과 상관관계가 있는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 결합 모이어티가 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 97

제95항에 있어서, 상기 표적 분자가 단백질, 핵산 또는 소분자인, 방법.

청구항 98

제95항에 있어서, 상기 샘플이 시험관내, 생체내에 있거나, 생화학적 샘플인, 방법.

청구항 99

서열번호 35와 40% 초과, 100% 미만의 서열 동일성 및 서열번호 205 및 서열번호 206과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 β9/β10-유사 디펩타이드로서, 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 펩타이드가 서열번호 17, 21, 및/또는 302로 이루어진 폴리펩타이드 보체와 접촉할 때, 펩타이드 및 코엘렌테라진 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해 실질적으로 증가되는, β9/β10-유사 디펩타이드.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 생물발광 신호는 펩타이드가 폴리펩타이드 보체와 연합될 때 실질적으로 증가되는, β9/β10-유사 디펩타이드.

청구항 101

제99항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 205 및/또는 서열번호 206의 펩타이드와 비교하여 하나 이상의 특성의 향상을 나타내고, 상기 특성은 폴리펩타이드 보체와 조합될 때 폴리펩타이드 보체에 대한 친화도, 발현, 용해도, 안정성 및 생물발광 활성으로부터 선택되는, β9/β10-유사 디펩타이드.

청구항 102

제99항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 천연 발생 단백질 또는 이의 단편이 아닌, β9/β10-유사 디펩타이드.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 아미노산 서열은 비천연 아미노산, 아미노산 유사체 및/또는 펩토이드 아미노산을 함유하는, β9/β10-유사 디펩타이드.

청구항 104

제99항의 β9/β10-유사 디펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 105

제99항의 β9/β10-유사 디펩타이드 및 부가적인 아미노산 서열을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 106

제105항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 108

제106항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 제1 상호작용 폴리펩타이드 및 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시, 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성된 제1 상호작용 폴리펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 109

제106항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 세포 구획, 세포, 조직, 또는 유기체 내에서 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 함께 공동국재화하도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 110

제106항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질이고 후보 약물 표적인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 111

제105항의 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 112

경쟁 검정을 수행하여 제1 분자 실체와 제2 분자 실체 사이의 상호작용을 검출하는 방법으로서,

(a) (i) 서열번호 23과 40% 이상의 서열 동일성 및 서열번호 6 및 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드 태그에 의해 태그화된 상기 제1 분자 실체를 포함하는 트레이서(tracer),

(ii) 서열번호 25와 40% 이상의 서열 동일성 및 서열번호 7 및 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드 태그에 의해 태그화된 상기 제2 분자 실체,

(iii) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질,

(iv) 서열번호 17, 21, 및/또는 302와 40% 이상의 서열 동일성 및 서열번호 5 및/또는 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 성분, 및

(v) 비태그화된 제1 분자 실체를 함유할 것으로 의심되는 샘플

을 조합하는 단계로서, 상기 제1 펩타이드 태그, 상기 제2 펩타이드 태그, 및 상기 폴리펩타이드 성분은 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되고 상기 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생물발광 신호를 생성하는 단계;

(b) 상기 생물발광 복합체에 의해 생성된 상기 생물발광 신호를 검출하는 단계;

(c) 상기 샘플의 존재 하에 생성된 상기 생물발광 신호를 상기 샘플의 부재 하에 생성된 대조군 생물발광 신호와 비교하는 단계로서, 상기 생물발광 신호의 감소가 상기 샘플 내 비태그화된 제1 분자 실체의 존재 또는 양을 나타내는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 113

제112항에 있어서, 상기 제1 분자 실체가 소분자 또는 펩타이드인, 방법.

청구항 114

제112항에 있어서, 상기 제2 분자 실체가 약물 표적 또는 후보 약물 표적인, 방법.

청구항 115

시스템 또는 키트로서,

(a) 서열번호 788 또는 서열번호 789의 폴리펩타이드 단편에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드 성분; 및

(b) 서열번호 788 또는 서열번호 789의 상보적인 부분에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드

를 포함하고, 여기서 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 상기 폴리펩타이드 성분 및 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드로부터 조립된 생물발광 복합체에 의해 생성된 생물발광 신호는, 상기 폴리펩타이드 성분 또는 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 및 상기 코엘렌테라진 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호와 비교할 때 실질적으로 증가되는, 시스템 또는 키트.

청구항 116

제115항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 790에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드가 서열번호 794에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 117

제115항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 791에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드가 서열번호 795에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 118

제115항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 792에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드가 서열번호 796에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는 시스템 또는 키트.

청구항 119

제115항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 793에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드가 서열번호 797에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 120

제115항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 790에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드가 서열번호 798에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 121

제115항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 791에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드가 서열번호 799에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 122

제115항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 792에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드가 서열번호 800에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 123

제115항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 793에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드가 서열번호 801에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 124

제115항에 있어서, 상기 생물발광 신호는 상기 폴리펩타이드 성분이 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드와 연합될 때 실질적으로 증가되는, 시스템 또는 키트.

청구항 125

제115항에 있어서, 여기서 폴리펩타이드 성분 및/또는 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드는 천연 발생 서열 또는 이의 단편이 아닌 아미노산 서열을 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 126

제125항에 있어서, 여기서 폴리펩타이드 성분 및/또는 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드는 비천연 아미노산, 아미노산 유사체, 및/또는 펩토이드 아미노산을 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 127

제115항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 성분 및/또는 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드는 하나 이상의 부가적인 아미노산 서열과 융합체로서 존재하는, 시스템 또는 키트.

청구항 128

제127항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되는, 시스템 또는 키트.

청구항 129

제127항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질), 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티인, 시스템 또는 키트.

청구항 130

제127항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 제1 상호작용 폴리펩타이드와 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시, 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성된 제1 상호작용 폴리펩타이드인, 시스템 또는 키트.

청구항 131

제127항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 세포 구획, 세포, 조직, 또는 유기체 내에서 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 함께 공동국재화하도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드인, 시스템 또는 키트.

청구항 132

제127항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질이고 후보 약물 표적인, 시스템 또는 키트.

청구항 133

제115항 내지 제132항 중 어느 한 항의 시스템 또는 키트의 폴리펩타이드 성분 및 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드를 포함하는, 생물발광 복합체.

청구항 134

서열번호 788 또는 서열번호 789에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는 2개 이상의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 성분을 포함하는 시스템 또는 키트로서; 여기서 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생물발광 복합체에 의해 생성된 생물발광 신호는 상기 폴리펩타이드 또는 하나 이상의 상보적 펩타이드 및 상기 코엘렌테라진 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호와 비교할 때 실질적으로 증가되는, 시스템 또는 키트.

청구항 135

제134항에 있어서, 서열번호 790에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분 및 서열번호 794에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 갖는 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 및/또는 트리펩타이드를 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 136

제134항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 서열번호 791에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드가 서열번호 795에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 137

제134항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 서열번호 792에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보성 펩타이드가 서열번호 796에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 138

제134항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 서열번호 793에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드가 서열번호 797에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 139

제134항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 서열번호 790에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드가 서열번호 798에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 140

제134항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 서열번호 791에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드가 서열번호 799에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 141

제134항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 서열번호 792에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드가 서열번호 800에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 142

제134항에 있어서, 상기 폴리펩타이드가 서열번호 793에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드가 서열번호 801에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 143

제134항에 있어서, 상기 생물발광 신호는 폴리펩타이드가 하나 이상의 상보적 펩타이드와 연합될 때 실질적으로 증가되는, 시스템 또는 키트.

청구항 144

제134항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 및/또는 하나 이상의 상보적 펩타이드는 천연 발생 서열 또는 이의 단편이 아닌 아미노산 서열을 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 145

제144항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 및/또는 하나 이상의 상보적 펩타이드는 비천연 아미노산, 아미노산 유사체, 및/또는 펩토이드 아미노산을 포함하는, 시스템 또는 키트.

청구항 146

제134항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 및/또는 하나 이상의 상보적 펩타이드는 하나 이상의 부가적인 아미노산 서열과 융합체로서 존재하는, 시스템 또는 키트.

청구항 147

제146항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되는, 시스템 또는 키트.

청구항 148

제146항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질), 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티인, 시스템 또는 키트.

청구항 149

제146항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 제1 상호작용 폴리펩타이드 및 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시에 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성된 제1 상호작용 폴리펩타이드인, 시스템 또는 키트.

청구항 150

제146항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 세포 구획, 세포, 조직 또는 유기체 내에서 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 함께 공동국재화하도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드인, 시스템 또는 키트.

청구항 151

제146항에 있어서, 상기 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질이고 후보 약물 표적인, 시스템 또는 키트.

청구항 152

방법으로서,

(a) (i) 서열번호 788 또는 서열번호 789의 폴리펩타이드 단편에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드 성분;

(ii) 서열번호 788 또는 서열번호 789의 상보적 부분에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드; 및

(iii) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질

을 조합하는 단계; 및

(b) 발광을 검출하는 단계로서, 상기 폴리펩타이드 성분 및 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 단독에 의해 생성된 발광 수준과 비교하여 더 큰 발광 수준은 상기 폴리펩타이드 성분과 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드의 생물발광 복합체의 형성을 나타내는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 153

제152항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 성분 및 상기 제1 및 제2 펩타이드 중 하나 이상이 세포에서 발현되고, 외인성으로 세포에 첨가되고/되거나 샘플에 첨가되는, 방법.

청구항 154

제152항에 있어서,

(i) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 790에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 794에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고;

(ii) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 791에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 795에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고;

(iii) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 792에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 796에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고;

(iv) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 793에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 797에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고;

(v) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 790에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 798에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고;

(vi) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 791에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 799에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고;

(vii) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 792에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적인 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 800에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고; 또는

(viii) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 793에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의

상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 801에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 방법.

청구항 155

방법으로서,

(a) (i) 서열번호 788 또는 서열번호 789의 전체 길이에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는 2개 이상의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분; 및

(ii) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질

을 조합하는 단계; 및

(b) 발광을 검출하는 단계로서, 상기 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분과 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체에 의해 생성된 발광 수준과 비교하여 더 큰 발광 수준은 상기 펩타이드 및 폴리펩타이드 성분의 생물발광 복합체의 형성을 나타내는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 156

제155항에 있어서, 상기 폴리펩타이드 성분 및 상기 제1 및 제2 펩타이드 중 하나 이상이 세포에서 발현되고, 외인성으로 세포에 첨가되고/되거나 샘플에 첨가되는, 방법.

청구항 157

제155항에 있어서,

(i) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 790에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 794에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고;

(ii) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 791에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 795에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고;

(iii) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 792에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 796에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고;

(iv) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 793에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 797에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고;

(v) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 790에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 798에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고;

(vi) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 791에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 799에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고;

(vii) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 792에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 800에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고; 또는

(viii) 상기 폴리펩타이드 성분은 서열번호 793에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 포함하고, 상기 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 801에 대해 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는, 방법.

청구항 158

제1 분자 실체와 제2 분자 실체 사이에 상호작용을 검출하는 방법으로서,

(a) 상기 제1 분자 실체를 제1 펩타이드, 디펩타이드 또는 트리펩타이드 태그로 태그화하는 단계;

(b) 상기 제2 분자 실체를 제2 펩타이드, 디펩타이드 또는 트리펩타이드 태그로 태그화하는 단계;

(c) 상기 태그화된 제1 분자 실체 및 상기 태그화된 제2 분자 실체를 조합하고, 및/또는 상기 태그화된 제1 분자 실체 및 상기 태그화된 제2 분자 실체가 서로 접촉하도록 하는 단계;

(d) 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분을 첨가하는 단계로서, 상기 제1 펩타이드, 디펩타이드 또는 트리펩타이드 태그, 상기 제2 펩타이드, 디펩타이드 또는 트리펩타이드 태그, 및 상기 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분은 서열번호 788 또는 789 전체와 40% 이상의 서열 동일성을 갖고 조립하여 생물발광 복합체를 형성할 수 있는 아미노산 서열을 집합적으로 포함하는 단계;

(e) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 첨가하는 단계; 및

(f) 상기 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 상기 발광 신호의 크기는 상기 제1 분자 실체와 상기 제2 분자 실체 사이의 상호작용 강도와 상관관계가 있는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 159

제158항에 있어서, 상기 제1 분자 실체 및/또는 상기 제2 분자 실체가 관심 단백질 또는 관심 펩타이드이고, 태그화가 상기 제1 태그 및/또는 제2 태그와 상기 제1 분자 실체 및/또는 상기 제2 분자 실체의 융합체를 생성하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 160

제158항에 있어서, 상기 제1 분자 실체 및/또는 상기 제2 분자 실체가 소분자이고, 태그화가 상기 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체를 상기 제1 태그 및/또는 제2 태그에 직접 또는 간접적으로 연결하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 161

제158항에 있어서, 상기 제1 분자 실체 및 상기 제2 분자 실체 중 하나는 약물 또는 약물 후보이고 다른 하나는 약물 표적 또는 후보 약물 표적이고, 상기 생물발광 신호는 다른 약물 표적 또는 후보 약물 표적인 다른 하나에 대한 약물 또는 약물 후보의 결합을 나타내는, 방법.

청구항 162

제158항에 있어서, 상기 태그화된 제1 분자 실체와 상기 태그화된 제2 분자 실체를 조합하는 단계는 세포 내에서 하나 또는 둘 모두를 발현하고, 및/또는 세포에 하나 또는 둘 모두를 첨가하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 163

세포를 이용하여 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 제2 단백질 또는 펩타이드 실체 사이의 상호작용을 검출하는 방법으로서,

(a) 상기 제1 단백질 또는 펩타이드 실체 및 서열번호 788 또는 789의 제1 부분과 40% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드, 디펩타이드, 또는 트리펩타이드 태그를 포함하는 융합체를 상기 세포 내에서 발현시키는 단계;

(b) 상기 제2 단백질 또는 펩타이드 실체 및 서열번호 788 또는 789의 제2 부분과 40% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드, 디펩타이드 또는 트리펩타이드 태그를 포함하는 융합체를 상기 세포 내에서 발현시키는 단계;

(c) 서열번호 788 또는 789의 제3 부분과 40% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드,

디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분을 상기 세포에 의해 발현시키는 단계로서, 상기 제1 태그, 상기 제2 태그 및 상기 성분은 서열번호 788 또는 789의 전체와 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고, 상기 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 상기 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 상호작용 시에 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 단계;

(d) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 상기 세포에 첨가하는 단계; 및

(e) 상기 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 상기 발광 신호의 크기는 상기 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 상기 제2 단백질 또는 펩타이드 실체 사이의 상호작용 강도와 상관관계가 있는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 164

제1 분자 실체 및 제2 분자 실체의 공동국재화를 검출하는 방법으로서,

(a) 서열번호 788 또는 789의 제1 부분과 40% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드, 디펩타이드 또는 트리펩타이드 태그로 상기 제1 분자 실체를 태그화하는 단계;

(b) 서열번호 788 또는 789의 제2 부분과 40% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드, 디펩타이드 또는 트리펩타이드 태그로 상기 제2 분자 실체를 태그화하는 단계;

(c) 상기 태그화된 제1 분자 실체와 상기 태그화된 제2 분자 실체를 동일 시스템 내에서 조합하는 단계;

(d) 상기 시스템에 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분을 첨가하는 단계로서, 상기 성분은 서열번호 788 또는 789의 제3 부분과 40% 이상의 서열 동일성을 가지며, 상기 제1 태그, 제2 태그, 및 상기 성분은 서열번호 788 또는 789의 전체와 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며, 상기 제1 펩타이드 태그, 상기 제2 펩타이드 태그, 및 상기 성분은 상기 제1 분자 실체와 상기 제2 분자 실체의 공동국재화 시에 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 단계;

(e) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 상기 시스템에 첨가하는 단계; 및

(f) 상기 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 배경을 초과하는 상기 발광 신호의 존재는 상기 시스템 내에 상기 제1 분자 실체 및 상기 제2 분자 실체의 공동국재화를 나타내고, 및/또는 상기 발광 신호의 크기는 상기 시스템 내에 상기 제1 분자 실체와 상기 제2 분자 실체의 공동국재화의 양과 상관관계가 있는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 165

제164항에 있어서, 상기 시스템이 세포, 조직, 기관, 전체 유기체, 생화학적, 비-세포 샘플을 포함하는, 방법.

청구항 166

제164항에 있어서, 상기 제1 분자 실체 및/또는 상기 제2 분자 실체가 관심 단백질 또는 관심 펩타이드이고, 태그화가 상기 제1 태그 및/또는 펩타이드 태그와 상기 제1 분자 실체 및/또는 상기 제2 분자 실체의 융합체를 생성하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 167

제164항에 있어서, 상기 제1 분자 실체 및/또는 상기 제2 분자 실체가 소분자이고, 태그화가 상기 제1 태그 및/또는 제2 태그와 상기 제1 분자 실체 및/또는 상기 제2 분자 실체를 직접 또는 간접적으로 연결하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 168

제164항에 있어서, 상기 태그화된 제1 분자 실체와 상기 태그화된 제2 분자 실체를 조합하는 단계는 상기 시스템 내에서 하나 또는 둘 모두를 발현하고, 및/또는 상기 시스템에 하나 또는 둘 모두를 첨가하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 169

세포를 이용하여 제1 단백질 또는 펩타이드 실체, 및 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 공동국재화를 검출하는 방법으로서,

(a) 상기 제1 단백질 또는 펩타이드 실체 및 서열번호 788 또는 789의 제1 부분과 40% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드, 디펩타이드, 또는 트리펩타이드 태그를 포함하는 융합체를 상기 세포 내에서 발현시키는 단계;

(b) 상기 세포 내에서 상기 제2 단백질 또는 펩타이드 실체 및 서열번호 788 또는 789의 제2 부분과 40% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드, 디펩타이드, 또는 트리펩타이드 태그를 포함하는 융합체를 발현시키는 단계;

(c) 상기 세포를 이용하여 서열번호 788 또는 789의 제3 부분과 40% 이상의 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 또는 폴리펩타이드 성분을 발현시키는 단계로서, 상기 제1 태그, 상기 제2 태그, 및 상기 성분은 상기 서열번호 788 또는 789의 실체와 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고, 상기 제1 태그, 상기 제2 태그, 및 상기 성분은 상기 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 상기 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 공동국재화 시에 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 단계;

(d) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 상기 세포에 첨가하는 단계; 및

(f) 상기 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 여기서 배경 초과의 발광 신호의 존재는 상기 세포 내에서 상기 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 상기 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 공동국재화를 나타내고, 및/또는 상기 발광 신호의 크기는 상기 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 상기 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 시스템 내 공동국재화의 양과 상관관계가 있는, 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 170

제1 항원, 에피토프, 또는 서열 및 별개의 제2 항원, 에피토프, 또는 서열을 표시하는 표적 분자를 검출하는 방법으로서,

(a) 상기 표적 분자를 함유하는 샘플을 (i) 제1 항원, 에피토프, 또는 서열을 인식하는 제1의 1차 결합 모이어티 및 (ii) 제2 항원, 에피토프, 또는 서열을 인식하는 제2의 1차 결합 모이어티와 접촉시키고, 상기 제1 및 제2의 1차 결합 모이어티가 상기 제1 및 제2 항원, 에피토프, 또는 서열에 결합하도록 하는 단계;

(b) 상기 샘플을 (i) 제1 태그에 접합된 제1의 2차 결합 모이어티 및 (ii) 제2 태그에 접합된 제2의 2차 결합 모이어티와 접촉시키는 단계로서, 상기 제1의 2차 결합 모이어티는 상기 제1의 1차 결합 모이어티를 인식하고, 상기 제2의 2차 결합 모이어티는 상기 제2의 1차 결합 모이어티를 인식하며, 상기 제1 또는 제2 태그는 서열번호 788 또는 789의 제1 및 제2 부분과 40% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 단계;

(c) 상기 제1 및 제2의 2차 결합 모이어티가 상기 제1 및 제2의 1차 결합 모이어티에 결합하도록 하는 단계;

(d) 상기 샘플을 서열번호 788 또는 789의 제3 부분과 40% 이상의 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분과 접촉시키는 단계로서, 상기 제1 태그, 상기 제2 태그, 및 상기 성분은 서열번호 788 또는 789의 전체와 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고, 여기서, 상기 제1 태그, 상기 제2 태그, 및 상기 성분은 상호작용 시, 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 단계;

(d) 상기 샘플을 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질과 접촉시키는 단계; 및

(e) 상기 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 여기서 배경 초과의 발광 신호의 존재는 상기 표적 분자의 존재를 나타내고, 및/또는 상기 발광 신호의 크기는 상기 샘플 내 표적 분자의 양과 상관관계가 있는, 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 171

제170항에 있어서, 상기 결합 모이어티는 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질), 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 172

제170항에 있어서, 상기 표적 분자는 단백질, 핵산, 또는 소분자인, 방법.

청구항 173

제170항에 있어서, 상기 샘플은 시험관내 또는 생체내에 있는, 방법.

청구항 174

제1 항원, 에피토프 또는 서열 및 별개의 제2 항원, 에피토프 또는 서열을 표시하는 표적 분자를 검출하는 방법으로서,

(a) 상기 샘플을 (i) 제1 태그에 접합된 제1 결합 모이어티 및 (ii) 제2 태그에 접합된 제2 결합 모이어티와 접촉시키는 단계로서, 상기 제1의 2차 결합 모이어티는 상기 제1 항원, 에피토프, 또는 서열을 인식하고, 상기 제2 결합 모이어티는 상기 제2 항원, 에피토프, 또는 서열을 인식하며, 상기 제1 태그는 서열번호 788 또는 789의 제1 부분과 40% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 태그는 서열번호 788 또는 789의 제1 부분을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 단계;

(b) 상기 제1 및 제2 결합 모이어티가 상기 제1 및 제2 항원, 에피토프, 또는 서열에 결합하도록 하는 단계;

(c) 상기 샘플을 서열번호 788 또는 789의 제3 부분과 40% 이상의 서열 동일성을 갖는 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 또는 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계로서, 상기 제1 태그, 상기 제2 태그, 및 상기 성분은 서열번호 788 또는 789의 전체와 40% 이상의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고, 상기 제1 태그, 상기 제2 태그, 및 상기 성분은 상호작용 시에 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 단계;

(d) 상기 샘플을 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질과 접촉시키는 단계; 및

(e) 상기 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 여기서 배경 초과의 발광 신호의 존재는 상기 표적 분자의 존재를 나타내고, 및/또는 상기 발광 신호의 크기는 상기 샘플 내 표적 분자의 양과 상관관계가 있는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 175

제174항에 있어서, 상기 결합 모이어티는 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 176

제174항에 있어서, 상기 표적 분자는 단백질, 핵산, 또는 소분자인, 방법.

청구항 177

제174항에 있어서, 상기 샘플은 시험관내, 생체내에 있거나, 또는 생화학적 샘플인, 방법.

청구항 178

서열번호 788 또는 789와 40% 초과, 100% 미만의 서열 동일성 및 서열번호 1 또는 3과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하는 조성물로서, 상기 폴리펩타이드는 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 발광을 나타내는, 조성물.

청구항 179

제178항에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호 780, 782, 784, 786, 802, 804, 806, 808, 813, 815, 또는 829 중 하나 이상과 40% 초과의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 조성물.

청구항 180

제178항의 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 181

제178항의 폴리펩타이드 및 부가적인 아미노산 서열을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 182

제181항의 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 183

(a) 제178항의 조성물을 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질과 접촉시키는 단계; 및 (b) 발광을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 184

서열번호 17, 21, 또는 302 중 하나와 40% 초과의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열의 N-말단에 연결된 서열번호 15와 40% 초과의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드로서; 여기서 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 폴리펩타이드가 서열번호 23으로 이루어진 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 접촉할 때, 폴리펩타이드 및 코엘렌테라진 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호와 비교하여 실질적으로 증가하는, 폴리펩타이드.

청구항 185

제184항의 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 186

제184항의 폴리펩타이드 및 부가적인 아미노산 서열을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 187

제181항의 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는, 핵산.

청구항 188

(a) 제184항의 폴리펩타이드를 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질 및 서열번호 23과 40% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계; 및 (b) 발광을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 189

(a) 특정 세포 위치에 국재화된 아미노산 서열에 연결된 서열번호 11과 적어도 40%의 서열 동일성을 갖는 제1 아미노산 서열을 포함하는 센서 폴리펩타이드; 및

(b) 서열번호 23에 대해 적어도 40% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 태그에 연결된 관심 단백질

을 포함하는 시스템으로서,

여기서 특정 세포 위치 내에 공동국재화될 때 상기 폴리펩타이드와 상기 펩타이드 태그 사이에 생물발광 복합체가 형성되는, 시스템.

청구항 190

제189항에 있어서, 상기 특정 세포 위치는 원형질막, 핵, 미토콘드리아 및 소포체로부터 선택되는, 시스템.

청구항 191

(a) 세포에서 제189항의 시스템을 발현시키는 단계; (b) 상기 세포를 엔테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질과 접촉시키는 단계; 및 (c) 발광을 검출하는 단계를 포함하는 방법으로서, 여기서 발광의 증가는 생물발광 복합체의 형성 및 폴리펩타이드 및 펩타이드 태그의 공동국재화를 나타내는, 방법.

청구항 192

제191항에 있어서, 상기 특정 세포 위치로 펩타이드 태그에 연결된 관심 전위 단백질을 유도하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 11월 27일자로 출원된 미국 가특허출원 일련번호 제62/941,255호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본원에는 삼분할(tripartite) 또는 다분할(multipartite) 생물발광 복합체의 조립을 위한 생물발광 폴리펩타이드 및 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 생물발광 복합체는 3개 이상의 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 성분의 상호작용 시에 형성된다.

배 경 기 술

[0005] 생물학적 과정과 분석물 검출은 분자, 거대분자 및 분자 복합체 간의 공동국재화(co-localization) 및 상호작용에 의존적이다. 이러한 과정을 이해하고 이를 연구, 임상 및 기타 실제 적용을 위해 조작하는 기술과 화합물을 개발하려면 이러한 공동국재화/상호작용을 검출하고 모니터링하는 데 이용할 수 있는 도구가 필요하다. 특히 생리학적 조건(예를 들어, 단백질 상호작용 모니터링을 위한 정상 발현 수준에서) 하에 또는 복잡한 샘플 매트릭스(예를 들어, 혈액 샘플, 환경 샘플)에서 이들 상호작용에 대한 연구는 높은 감도를 필요로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0006] 본원에는 삼분할 또는 다분할 생물발광 복합체의 조립을 위한 생물발광 폴리펩타이드 및 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 생물발광 복합체는 3개 이상의 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 성분의 상호작용 시에 형성된다.

[0007] 본원의 실시양태의 개발 동안 수행된 실험은 적절한 기질(예를 들어, 코엘렌테라진(coelenterazine) 또는 코엘렌테라진 유사체 기질)의 존재 하에, 루시퍼라제 기본 서열의 길이(또는 이 길이의 >75%, 길이의 >80%, 길이의 >85%, 길이의 >90%, 길이의 >95% 이상)에 집합적으로 걸쳐 있는(또는 루시퍼라제 기본 서열에 대해 적어도 40%의 서열 동일성(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95% 이상)을 집합적으로 포함하는 것) 상보적 폴리펩타이드(들) 및 펩타이드(들)로부터 발광을 발생시킬 수 있는 생물발광 복합체의 조립체를 입증한다. 일부 실시형태에서, "상보적" 폴리펩타이드(들) 및 펩타이드(들)는 루시퍼라제 기본 서열의 일부에 각각 상응하는 별도의 분자이다. 이들은 구조적 상보성을 통해 조립되어 생물발광 복합체를 형성한다.

[0008] 향상된 특성(예를 들어, 안정성, 발광 등)을 갖는 단량체성 생물발광 폴리펩타이드를 개발하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 부가적인 실험을 수행했다.

[0009] 일부 실시양태에서, 상보적 폴리펩타이드(들) 및 펩타이드(들)은 조립되어 생물발광 복합체를 형성하는 루시퍼라제 기본 서열의 단편이다. 일부 실시양태에서, 단편은 루시퍼라제 기본 서열의 전체 길이를 집합적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 단편은 루시퍼라제 기본 서열의 전체 길이의 적어도 75%를 집합적으로 포함한다(예를 들어, 길이의 >75%, 길이의 >80%, 길이의 >85%, 길이의 >90% 길이, 길이의 >95% 이상).

[0010] 일부 실시양태에서, 상보적 폴리펩타이드(들) 및 펩타이드(들)는 루시퍼라제 기본 서열의 상응하는 부분에 대해 적어도 40% 서열 동일성(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75% >80%, >85%, >90%, >95% 이상)을 개별적으로 포함하는 루시퍼라제 기본 서열 일부의 변이체로서, 조립되어 생물발광 복합체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 상보적 폴리펩타이드(들) 및 펩타이드(들)는 전체 루시퍼라제 기본 서열에 대해 적어도 40% 서열 동일성(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75% >80%, >85%, >90%, >95% 이상)을 집합적으로 포함하는 루시퍼라제 기본 서열 일부의 변이체로서, 조립되어 생물발광 복합체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 단편은 루시퍼라제 기본 서열의 전체 길이를 집합적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상보적 폴리펩타이드(들) 및 펩타이드(들)는 루시퍼라제 기본 서열의 전체 길이의 적어도 75%(예를 들어, 길이의 >75%, 길이의 >80%, 길이의 >85%, 길이의 >90%, 길이의 >95% 이상)를 집합적으로 포함한다.

[0011] 루시퍼라제 기본 서열의 예로는 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 788, 및 서열번호 789를 포함한다. 본원의 일부 실시양태는 루시퍼라제 기본 서열(예를 들어, 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 788, 및 서열번호 789)의 단편 또는 이의 변이체(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75% >80%, >85%, >90%, >95% 서열 동일성)인 폴리펩타이드 성분 및 루시퍼라제 기본 서열에 집합적으로 걸쳐 있는 하나 이상의 상보적 펩타이드(들) 및/또는 폴리펩타이드(들)를 제공한다. 예를 들어, 루시퍼라제 기본 서열의 길이가 170개 아미노산 잔기인 경우, 예시적인 폴리펩타이드 성분은, 예를 들어, 길이가 102, 124, 133 또는 148개 아미노산일 수 있고, 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 상보적 펩타이드는 나머지 68, 46, 37 또는 22개 아미노산에 상응한다. 일부 실시양태에서, 각각의 폴리펩타이드 성분은 루시퍼라제 기본 서열의 상응하는 부분에 대해 개별적으로 적어도 40%의 서열 동일성(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75% >80%, >85%, >90%, >95% 이상)을 포함한다.

[0012] 일부 실시양태에서, 본원에는 (a) 서열번호 788 또는 서열번호 789의 폴리펩타이드 단편에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드 성분; 및 (b) 서열번호 788 또는 서열번호 789의 상보적 부분에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드를 포함하는 시스템 또는 키트가 제공되고; 여기서, 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 폴리펩타이드 성분 및 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드로부터 조립된 생물발광 복합체에 의해 생성된 생물발광 신호는 폴리펩타이드 성분 또는 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드와 코엘렌테라진 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호와 비교했을 때 실질적으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 790에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 집합적으로 서열번호 794에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 791에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 집합적으로 서열번호 795에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 792에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 집합적으로 서열번호 796에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 793에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 집합적으로 서열번호 797에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포

함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 790에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 집합적으로 서열번호 798에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 791에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 집합적으로 서열번호 799에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 792에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 집합적으로 서열번호 800에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 793에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 집합적으로 서열번호 801에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 생물발광 신호는 폴리펩타이드 성분이 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드와 연합될 때 실질적으로 증가한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드 성분 및/또는 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드는 천연 발생 서열 또는 이의 단편이 아닌 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드 성분 및/또는 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드는 비천연 아미노산, 아미노산 유사체, 및/또는 펩토이드 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분 및/또는 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드는 하나 이상의 부가적인 아미노산 서열과 융합체로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머(aptamer), 아피머(affimer), 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 제1 상호작용 폴리펩타이드와 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시, 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성된 제1 상호작용 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 함께 세포 구획, 세포, 조직 또는 유기체 내에 공동국재화하도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질이고 후보 약물 표적이다. 일부 실시양태에서, 본원에는 본원에 기재된 시스템 또는 키트의 폴리펩타이드 성분 및 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드를 포함하는 생물발광 복합체가 제공된다.

[0013] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 788 또는 서열번호 789에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는 2개 이상의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 성분을 포함하는 시스템 또는 키트가 제공되며; 여기서, 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생물발광 복합체에 의해 생성된 생물발광 신호는 폴리펩타이드 또는 하나 이상의 상보적 펩타이드 및 코엘렌테라진 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호와 비교할 때 실질적으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 키트의 시스템은 서열번호 790에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드 성분, 및 서열번호 794에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 갖는 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 및/또는 트리펩타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 서열번호 791에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드는 서열번호 795에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 서열번호 792에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드는 서열번호 796에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%,

65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 서열번호 793에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드는 서열번호 797에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 서열번호 790에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드는 서열번호 798에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 서열번호 791에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드는 서열번호 799에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 서열번호 792에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드는 서열번호 800에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 서열번호 793에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드는 서열번호 801에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 생물발광 신호는 폴리펩타이드가 하나 이상의 상보적 펩타이드와 연합될 때 실질적으로 증가한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 및/또는 하나 이상의 상보적 펩타이드는 천연 발생 서열 또는 이의 단편이 아닌 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 및/또는 하나 이상의 상보적 펩타이드는 비천연 아미노산, 아미노산 유사체, 및/또는 펩토이드 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 및/또는 하나 이상의 상보적 펩타이드는 하나 이상의 부가적인 아미노산 서열과 융합체로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질), 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 제1 상호작용 폴리펩타이드와 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시, 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성되는 제1 상호작용 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 함께 세포 구획, 세포, 조직, 또는 유기체 내에 공동국재화하도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질이고 후보 약물 표적이다. 일부 실시양태에서, 본원에는 본원에 기재된 시스템 또는 키트의 2개 이상의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분을 포함하는 생물발광 복합체가 제공된다.

[0014] 일부 실시양태에서, 본원에는 (a) (i) 서열번호 788 또는 서열번호 789의 폴리펩타이드 단편에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드 성분; (ii) 서열번호 788 또는 서열번호 789의 상보적 부분에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드; 및 (iii) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 조합하는 단계; 및 (b) 발광을 검출하는 단계를 포함하는 방법이 제공되며, 여기서 폴리펩타이드 성분과 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 단독에 의해 생성된 발광 수준에 비해 더 큰 발광 수준은 폴리펩타이드 성분과 하나 이상의 상보적 펩타이드의 생물발광 복합체의 형성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 폴리펩타이드 성분과 제1 및 제2 펩타이드는 세포에서 발현되고, 외인성으로 세포에 첨가되고, 및/또는 샘플에 첨가된다. 일부 실시양태에서, (i) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 790에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 794에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며; (ii) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 791에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이

드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 795에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며; (iii) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 792에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 796에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며; (iv) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 793에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 797에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며; (v) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 790에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 798에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며; (vi) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 791에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 799에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며; (vii) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 792에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 800에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며; (viii) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 793에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 801에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 본원에는 (a) (i) 서열번호 788 또는 서열번호 789의 전체 길이에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하는 2개 이상의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분; 및 (ii) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 조합하는 단계; 및 (b) 발광을 검출하는 단계를 포함하는 방법이 제공되며, 여기서 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분과 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체에 의해 생성된 발광 수준에 비해 더 큰 발광 수준은 펩타이드와 폴리펩타이드 성분의 생물발광 복합체의 형성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 폴리펩타이드 성분과 제1 및 제2 펩타이드는 세포에서 발현될 수 있고, 외인성으로 세포에 첨가될 수 있으며, 및/또는 샘플에 첨가될 수 있다. 일부 실시양태에서, (i) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 790에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 794에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며; (ii) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 791에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 795에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며; (iii) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 792에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 796에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며; (iv) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 793에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 797에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며; (v) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 790에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 798에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적

으로 포함하며; (vi) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 791에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 799에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며; (vii) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 792에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 800에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며; 또는 (viii) 폴리펩타이드 성분은 서열번호 793에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하고, 하나 이상의 상보적 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 서열번호 801에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함한다.

[0016] 일부 실시양태에서, 본원에는 제1 분자 실체(entity)와 제2 분자 실체 사이의 상호작용을 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) 제1 분자 실체를 제1 펩타이드, 디펩타이드 또는 트리펩타이드 태그로 태그화(tagging)하는 단계; (b) 제2 분자 실체를 제2 펩타이드, 디펩타이드 또는 트리펩타이드 태그로 태그화하는 단계; (c) 태그화된 제1 분자 실체 및 태그화된 제2 분자 실체를 조합하고/하거나, 태그화된 제1 분자 실체 및 태그화된 제2 분자 실체가 서로 접촉하게 하는 단계; (d) 하나 이상의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분을 첨가하는 단계로서, 여기서 제1 펩타이드, 디펩타이드, 또는 트리펩타이드 태그, 제2 펩타이드, 디펩타이드 또는 트리펩타이드 태그, 및 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분은 서열번호 788 또는 789의 실체와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 집합적으로 포함하고, 조립되어 생물발광 복합체를 형성할 수 있는 단계; (e) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 첨가하는 단계; 및 (f) 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 발광 신호의 크기는 제1 분자 실체와 제2 분자 실체 사이의 상호작용 강도와 상관관계가 있는, 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체는 관심 단백질 또는 관심 펩타이드이고, 태그화는 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체와 제1 태그 및/또는 제2 태그의 융합체를 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체는 소분자이고 태그화는 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체를 제1 태그 및/또는 제2 태그와 직접 또는 간접적으로 연결하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 분자 실체 및 제2 분자 실체 중 하나는 약물 또는 약물 후보이고 다른 하나는 약물 표적 또는 후보 약물 표적이고, 생물발광 신호는 약물 표적 또는 후보 약물 표적인 다른 하나에 대한 약물 또는 약물 후보의 결합을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 태그화된 제1 분자 실체 및 태그화된 제2 분자 실체를 조합하는 단계는 세포 내에서 하나 또는 둘 모두를 발현시키는 것 및/또는 세포에 하나 또는 둘 모두를 첨가하는 것을 포함한다.

[0017] 일부 실시양태에서, 본원에는 세포를 이용하여 제1 단백질 또는 펩타이드 실체 및 제2 단백질 또는 펩타이드 실체 사이의 상호작용을 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) 세포 내에서 제1 단백질 또는 펩타이드 실체, 및 서열번호 788 또는 789의 제1 부분과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드, 디펩타이드 또는 트리펩타이드 태그를 포함하는 융합체를 발현시키는 단계; (b) 세포 내에서 제2 단백질 또는 펩타이드 실체 및 서열번호 788 또는 789의 제2 부분과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55% , 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드, 디펩타이드, 또는 트리펩타이드 태그를 포함하는 융합체를 발현시키는 단계; (c) 세포 내에서 서열번호 788 또는 789의 제3 부분과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 하나 이상의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분을 발현시키는 단계로서, 여기서, 제1 태그, 제2 태그, 및 성분은 서열번호 788 또는 789의 실체와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 상호작용 시, 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는, 단계; (d) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 세포에 첨가하는 단계; 및 (e) 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 여기서 발광 신호의 크기는 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 제2 단백질 또는 펩타이드 실체 사이의 상호작용 강도와 상관관계가 있는 단계를 포함한다.

[0018] 일부 실시양태에서, 본원에는 제1 분자 실체 및 제2 분자 실체의 공동국재화를 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) 서열번호 788 또는 789의 제1 부분과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%,

75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드, 디펩타이드, 또는 트리펩타이드 태그를 이용하여 제1 분자 실체를 태그화하는 단계; (b) 서열번호 788 또는 789의 제2 부분과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드, 디펩타이드, 또는 트리펩타이드 태그를 이용하여 제2 분자 실체를 태그화하는 단계; (c) 태그화된 제1 분자 실체와 태그화된 제2 분자 실체를 동일한 시스템에서 조합하는 단계; (d) 이 시스템에 하나 이상의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분을 첨가하는 단계로서, 성분은 서열번호 788 또는 789의 제3 부분과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖고, 성분은 서열번호 788 또는 789의 실체와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하며, 여기서, 제1 펩타이드 태그, 제2 펩타이드 태그, 및 성분은 제1 분자 실체 및 제2 분자 실체의 공동국재화 시에 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는, 단계; (e) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 시스템에 첨가하는 단계; 및 (f) 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 여기서 배경 초과의 발광 신호의 존재는 시스템 내에서 제1 분자 실체와 제2 분자 실체의 공동국재화를 나타내고/내거나, 발광 신호의 크기는 제1 분자 실체와 제2 분자 실체의 시스템 내 공동국재화의 양과 상관관계가 있는, 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 시스템은 세포, 조직, 기관, 전체 유기체, 및/또는 생화학적, 비-세포 샘플을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체는 관심 단백질 또는 관심 펩타이드이고, 태그화는 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체와 제1 태그 및/또는 펩타이드 태그의 융합체를 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체는 소분자이고 태그화는 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체를 제1 태그 및/또는 제2 태그와 직접 또는 간접적으로 연결하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 태그화된 제1 분자 실체와 태그화된 제2 분자 실체를 조합하는 것은 시스템 내에서 하나 또는 둘 모두를 발현하는 것 및/또는 시스템에 하나 또는 둘 모두를 첨가하는 것을 포함한다.

[0019] 일부 실시양태에서, 본원에는 세포를 이용하여 제1 단백질 또는 펩타이드 실체, 및 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 공동국재화를 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) 제1 단백질 또는 펩타이드 실체 및 서열번호 788 또는 789의 제1 부분과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드, 디펩타이드, 또는 트리펩타이드 태그를 포함하는 융합체를 세포 내에서 발현시키는 단계; (b) 제2 단백질 또는 펩타이드 실체 및 서열번호 788 또는 789의 제2 부분과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드, 디펩타이드, 또는 트리펩타이드 태그를 포함하는 융합체를 세포 내에서 발현시키는 단계; (c) 세포를 이용하여 서열번호 788 또는 789의 제3 부분과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 하나 이상의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 또는 폴리펩타이드 성분을 발현시키는 단계로서, 여기서 제1 태그, 제2 태그, 및 성분은 서열번호 788 또는 789의 전체와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고, 여기서 제1 태그, 제2 태그, 및 성분은 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 공동국재화 시에 생물발광 복합체를 생산하도록 구성되는 것인 단계; (d) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 세포에 첨가하는 단계; 및 (e) 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 여기서 배경 초과의 발광 신호의 존재는 세포 내에서 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 공동국재화를 나타내고/내거나, 발광 신호의 크기는 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 시스템 내 공동국재화의 양과 상관관계가 있는, 단계를 포함한다.

[0020] 일부 실시양태에서, 본원에는 제1 항원, 에피토프, 또는 서열 및 별개의 제2 항원, 에피토프, 또는 서열을 표시(display)하는 표적 분자를 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) 표적 분자를 함유하는 샘플을 (i) 제1 항원, 에피토프, 또는 서열을 인식하는 제1의 1차 결합 모이어티 및 (ii) 제2 항원, 에피토프, 또는 서열을 인식하는 제2의 1차 결합 모이어티와 접촉시키고, 제1 및 제2의 1차 결합 모이어티가 제1 및 제2 항원, 에피토프, 또는 서열에 결합하도록 하는 단계; (b) 샘플을 (i) 제1 태그에 접합된 제1의 2차 결합 모이어티 및 (ii) 제2 태그에 접합된 제2의 2차 결합 모이어티와 접촉시키는 단계로서, 여기서 제1의 2차 결합 모이어티는 제1의 1차 결합 모이어티를 인식하고 제2의 2차 결합 모이어티는 제2의 1차 결합 모이어티를 인식하며, 제1 또는 제2 태그는 서열번호 788 또는 789의 제1 및 제2 부분과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 단계; (c) 제1 및 제2의 2차 결합 모이어티가 제1 및 제2의 1차 결합 모이어티에 결합하도록 하는 단계; (d) 샘플을 서열번호 788 또는 789의 제3 부분과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의

서열 동일성을 갖는 하나 이상의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 성분과 접촉시키는 단계로서, 여기서 제1 태그, 제2 태그, 및 성분은 서열번호 788 또는 789의 전체와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고, 여기서 제1 태그, 제2 태그, 및 성분은 상호작용 시, 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 것인 단계; (d) 샘플을 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질과 접촉시키는 단계; 및 (e) 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 여기서 배경 초과의 발광 신호의 존재는 표적 분자의 존재를 나타내고/거나, 발광 신호의 크기는 샘플 내 표적 분자의 양과 상관관계가 있는, 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합 모이어티는 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질), 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 표적 분자는 단백질, 핵산, 또는 소분자이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 시험관내 또는 생체내이다.

[0021] 일부 실시양태에서, 본원에는 제1 항원, 에피토프 또는 서열 및 별개의 제2 항원, 에피토프 또는 서열을 표시하는 표적 분자를 검출하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (a) 샘플을 (i) 제1 태그에 접합된 제1 결합 모이어티 및 (ii) 제2 태그에 접합된 제2 결합 모이어티와 접촉시키는 단계로서, 여기서 제1의 2차 결합 모이어티는 제1 항원, 에피토프, 또는 서열을 인식하고, 제2 결합 모이어티는 제2 항원, 에피토프, 또는 서열을 인식하며, 제1 태그는 서열번호 788 또는 789의 제1 부분과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 제2 태그는 서열번호 788 또는 789의 제1 부분을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것인 단계; (b) 제1 및 제2 결합 모이어티가 제1 및 제2 항원, 에피토프, 또는 서열에 결합하도록 하는 단계; (c) 샘플을 서열번호 788 또는 789의 제3 부분과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 또는 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계로서, 여기서 제1 태그, 제2 태그, 및 성분은 서열번호 788 또는 789의 전체와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 집합적으로 포함하고, 제1 태그, 제2 태그, 및 성분은 상호작용 시에 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 것인 단계; (d) 샘플을 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질과 접촉시키는 단계; 및 (e) 상기 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 여기서 배경 초과의 발광 신호의 존재는 표적 분자의 존재를 나타내고, 및/또는 발광 신호의 크기는 샘플 내 표적 분자의 양과 상관관계가 있는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합 모이어티는 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 표적 분자는 단백질, 핵산, 또는 소분자이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 시험관내, 생체내, 또는 생화학적 샘플이다.

[0022] 일부 실시양태에서, 본원에는 표 1, 표 9 또는 표 10에 열거된 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 표 1, 표 9, 또는 표 10에 열거된 단일 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 또는 폴리펩타이드가 제공된다(예를 들어, 시약, 태그 등으로서). 일부 실시양태에서, 표 1, 표 9, 또는 표 10에 열거된 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드의 쌍(2) 또는 세트(예를 들어, 2, 3, 4, 5개 이상)가 제공된다. 특히, 상보적이며, 서로 상호작용(예를 들어, 촉진 시, 비촉진 시) 시, 생물발광 복합체를 형성할 수 있는 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드의 쌍 또는 세트가 제공된다.

[0023] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 909, 911, 913, 915, 917, 919, 921, 923, 925, 927, 929, 931, 933, 935, 937, 939, 941, 943, 945, 947, 949, 951, 953, 955, 957, 959, 961, 963, 965, 967, 969, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 596, 598, 600, 602, 604, 606, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 620, 622, 624, 626, 628, 630, 632, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 686, 688, 690, 692, 694, 696, 698, 700, 702, 704, 706, 708, 710, 712, 714, 716, 718, 720, 722, 724, 726, 728, 730, 732, 734, 736, 738, 740, 742, 744, 746, 748, 750, 752, 754, 756, 758, 760, 762, 764, 766, 768, 770, 772, 774, 776, 778, 780, 782, 784, 786, 802, 804, 806, 808, 813, 815, 또는 829 중 하나에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%,

50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 서열번호 909, 911, 913, 915, 917, 919, 921, 923, 925, 927, 929, 931, 933, 935, 937, 939, 941, 943, 945, 947, 949, 951, 953, 955, 957, 959, 961, 963, 965, 967, 969, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 596, 598, 600, 602, 604, 606, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 620, 622, 624, 626, 628, 630, 632, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 686, 688, 690, 692, 694, 696, 698, 700, 702, 704, 706, 708, 710, 712, 714, 716, 718, 720, 722, 724, 726, 728, 730, 732, 734, 736, 738, 740, 742, 744, 746, 748, 750, 752, 754, 756, 758, 760, 762, 764, 766, 768, 770, 772, 774, 776, 778, 780, 782, 784, 786, 802, 804, 806, 808, 813, 815, 또는 829 중 하나에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드는 생물발광 복합체를 형성할 수 있는 하나 이상의 펩타이드 또는 디펩타이드와 함께 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 909, 911, 913, 915, 917, 919, 921, 923, 925, 927, 929, 931, 933, 935, 937, 939, 941, 943, 945, 947, 949, 951, 953, 955, 957, 959, 961, 963, 965, 967, 969, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 596, 598, 600, 602, 604, 606, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 620, 622, 624, 626, 628, 630, 632, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 686, 688, 690, 692, 694, 696, 698, 700, 702, 704, 706, 708, 710, 712, 714, 716, 718, 720, 722, 724, 726, 728, 730, 732, 734, 736, 738, 740, 742, 744, 746, 748, 750, 752, 754, 756, 758, 760, 762, 764, 766, 768, 770, 772, 774, 776, 778, 780, 782, 784, 786, 802, 804, 806, 808, 813, 815, 또는 829 중 하나에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 서열번호 909, 911, 913, 915, 917, 919, 921, 923, 925, 927, 929, 931, 933, 935, 937, 939, 941, 943, 945, 947, 949, 951, 953, 955, 957, 959, 961, 963, 965, 967, 969, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 596, 598, 600, 602, 604, 606, 608, 610, 612, 614, 616, 618, 620, 622, 624, 626, 628, 630, 632, 634, 636, 638, 640, 642, 644, 646, 648, 650, 652, 654, 656, 658, 660, 662, 664, 666, 668, 670, 672, 674, 676, 678, 680, 682, 684, 686, 688, 690, 692, 694, 696, 698, 700, 702, 704, 706, 708, 710, 712, 714, 716, 718, 720, 722, 724, 726, 728, 730, 732, 734, 736, 738, 740, 742, 744, 746, 748, 750, 752, 754, 756, 758, 760, 762, 764, 766, 768, 770, 772, 774, 776, 778, 780, 782, 784, 786, 802, 804, 806, 808, 813, 815, 또는 829 폴리펩타이드의 적합한 단편이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 단편은 본원에 제공된 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 폴리펩타이드의 적합한 세트와 생물발광 복합체를 형성할 수 있다.

[0024] 일부 실시양태에서, 펩타이드 성분은 서열번호 900-907 중 하나에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 서열번호 900-907 중 하나에 대해 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드는 생물발광 복합체를 형성할 수 있는 하나 이상의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 폴리펩타이드 등과 함께 제공된다.

[0025] 일부 실시양태에서, 본원에는 표 1, 표 9 또는 표 10에 열거된 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 중 하나 이상과 적어도 40%(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 표 1, 표 9, 또는 표 10에 열거된 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드 중 하나 이상과 적어도 40%(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 단일 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 또는 폴리펩타이드가 제공된다(예를 들어, 시약, 태그 등으로서). 일부 실시양태에서, 표 1, 표 9 또는 표 10에 열거된 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 중 하나 이상과 적어도 40%(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드의 쌍(2개) 또는 세트(예를 들어, 2, 3, 4, 5개 이상)가 제공된다. 특히, 상보적이고 서로 상호작용(예를 들어, 촉진 시, 비촉진 시) 시에 생물발광 복합체를 형성할 수 있는 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및/또는 폴리펩타이드의 쌍 또는 세트가 제공된다.

[0026] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 790, 791, 792, 또는 793 중 하나와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위해 상보적 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소 등과 본원의 폴리펩타이드의 융합체가 제공된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드

및 이의 융합체를 암호화하는 핵산 및 벡터가 제공된다.

[0027] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 817, 818, 819, 13, 15, 23, 또는 25를 포함하는 펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 817, 818, 819, 13, 15, 23 또는 25 중 하나와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위해 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소 등과 본원의 펩타이드의 융합체가 제공된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드 및 이의 융합체를 암호화하는 핵산 및 벡터가 제공된다. 일부 실시양태에서, 관심 분자 및/또는 관심 단백질은 본원의 펩타이드에 의해 태그화된다.

[0028] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 817 및 818을 포함하는 β6-7-유사 디펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 817 및 818과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 β6-7-유사 디펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위해 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드 및 이의 융합체를 암호화하는 핵산 및 벡터가 제공된다. 일부 실시양태에서, 관심 분자 및/또는 관심 단백질은 본원의 디펩타이드에 의해 태그화된다.

[0029] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 818 및 819를 포함하는 β7-8-유사 디펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 818 및 819와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 β7-8-유사 디펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위해 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위해 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드 및 이의 융합체를 암호화하는 핵산 및 벡터가 제공된다. 일부 실시양태에서, 관심 분자 및/또는 관심 단백질은 본원의 디펩타이드에 의해 태그화된다.

[0030] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 819/23 또는 819/25를 포함하는 β8-9-유사 디펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 819/23 또는 819/25와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 β8-9-유사 디펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위해 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위해 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드 및 이의 융합체를 암호화하는 핵산 및 벡터가 제공된다. 일부 실시양태에서, 관심 분자 및/또는 관심 단백질은 본원의 디펩타이드에 의해 태그화된다.

[0031] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 23/13, 23/15, 25/13 또는 25/15를 포함하는 β9-10-유사 디펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 23/13, 23/15, 25/13 또는 25/15와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 β8-9-유사 디펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위해 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위한 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드 및 이의 융합체를 암호화하는 핵산 및 벡터가 제공된다. 일부 실시양태에서, 관심 분자 및/또는 관심 단백질은 본원의 디펩타이드에 의해 태그화된다.

[0032] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 817-819를 포함하는 β6-8-유사 트리펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 817-819와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 β6-8-유사 트리펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 트리펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위한 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 트리펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위한 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트

리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 트리펩타이드 및 이의 융합체를 암호화하는 핵산 및 벡터가 제공된다. 일부 실시양태에서, 관심 분자 및/또는 관심 단백질은 본원의 트리펩타이드에 의해 태그화된다

[0033] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 818/819/23 또는 818/819/25를 포함하는 β7-9-유사 트리펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 818/819/23 또는 818/819/25와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 β7-9-유사 트리펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 트리펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위한 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 트리펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위한 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 트리펩타이드 및 이의 융합체를 암호화하는 핵산 및 벡터가 제공된다. 일부 실시양태에서, 관심 분자 및/또는 관심 단백질은 본원의 트리펩타이드에 의해 태그화된다.

[0034] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 819/23/13, 819/23/15, 819/25/13, 또는 819/25/15를 포함하는 β8-10-유사 트리펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 819/23/13, 819/23/15, 819/25/13, 또는 819/25/15와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성을 갖는 β7-9-유사 트리펩타이드가 제공된다. 일부 실시양태에서, 트리펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위한 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 트리펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위한 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 트리펩타이드는 단독으로 또는 생물발광 복합체의 형성을 위한 상보적 폴리펩타이드 및/또는 다른 펩타이드(들), 디펩타이드(들), 및/또는 트리펩타이드와 쌍/세트로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 트리펩타이드 및 이의 융합체를 암호화하는 핵산 및 벡터가 제공된다. 일부 실시양태에서, 관심 분자 및/또는 관심 단백질은 본원의 트리펩타이드에 의해 태그화된다.

[0035] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 23과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 6 및 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드가 제공되며, 여기서, 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 펩타이드가 서열번호 25로 이루어진 제2 펩타이드 및 서열번호 17, 서열번호 21, 또는 서열번호 302로 이루어진 폴리펩타이드 보체와 접촉하는 경우, 펩타이드 및 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해 실질적으로 증가한다. 일부 실시양태에서, 생물발광 신호는 펩타이드가 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체와 연합되는 경우에 실질적으로 증가한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 서열번호 6 및/또는 서열번호 9의 펩타이드에 비해 하나 이상의 특성의 향상을 나타내며, 여기서 특성은 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체에 대한 친화도, 또는 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체와 조합되는 경우 향상된 발현, 용해도, 안정성, 및/또는 생물발광 활성으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 서열은 천연 발생 단백질이 아니고(예를 들어, 서열번호 1이 아님), 이의 돌연변이체 버전이 아니며(예를 들어, 서열번호 3이 아님), 천연 발생 단백질의 단편이 아니고(예를 들어, 서열번호 5-7이 아님), 및 이의 돌연변이체 버전의 단편이 아니다(예를 들어, 서열번호 8-10 중 하나가 아님). 일부 실시양태에서, 아미노산 서열은 비-천연 아미노산, 아미노산 유사체, 및/또는 펩토이드 아미노산을 함유한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 링커, 반응성 모이어티, 검출 요소(예를 들어, 형광단), 상호작용/결합 요소 등에 화학적으로 접합된다.

[0036] 일부 실시양태에서, 본원에는 이전 단락에 기재된 펩타이드 및 부가적인 아미노산 서열 또는 화합물(예를 들어, 소분자 약물)을 포함하는 융합 폴리펩타이드(예를 들어, 유전자 융합체(또는 대안적으로 화학적 접합체 또는 합성적으로 생성됨))가 제공된다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및/또는 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 항체(예를 들어, 다클론성, 단클론성 및/또는 재조합), 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, 펩타이드 핵산, DARPin, 아피머, 정제된 단백질(예를 들어, 분석물 또는 분석물에 결합하는 단백질), 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 제1 상호작용 폴리펩타이드와 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시에 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성된 제1 상호작용 폴

리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 세포 구획, 세포, 조직, 또는 유기체 내에서 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 함께 공동국재화하도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질이고 후보 약물 표적이다.

[0037] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 25와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 7 및 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드가 제공되며, 여기서 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 펩타이드가 서열번호 23으로 이루어진 제2 펩타이드 및 서열번호 17, 서열번호 21, 또는 서열번호 302로 이루어진 폴리펩타이드 보체와 접촉하는 경우, 펩타이드와 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해 실질적으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 생물발광 신호는 펩타이드가 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체와 연합된 경우 실질적으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 서열번호 7 및/또는 서열번호 10의 펩타이드에 비해 하나 이상의 특성의 향상을 나타내며, 여기서 특성은 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체에 대한 친화도 또는 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체와 조합된 경우 향상된 발현, 용해도, 안정성 및/또는 생물발광 활성으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 서열은 천연 발생 단백질이 아니고(예를 들어, 서열번호 1이 아님), 돌연변이 버전이 아니며(예를 들어, 서열번호 3이 아님), 천연 발생 단백질의 단편이 아니고(예를 들어, 서열번호 5-7이 아님), 이의 돌연변이 버전의 단편이 아니다(예를 들어, 서열번호 8-10 중 하나가 아님). 일부 실시양태에서, 아미노산 서열은 비천연 아미노산, 아미노산 유사체, 및/또는 펩토이드 아미노산을 함유한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 링커, 반응성 모이어티, 검출 요소(예를 들어, 형광단), 상호작용/결합 요소 등에 화학적으로 접합된다.

[0038] 일부 실시양태에서, 본원에는 이전 단락에 기재된 펩타이드 및 부가적인 아미노산 서열을 포함하는 융합 폴리펩타이드(예를 들어, 유전자 융합체, 합성적으로 생성된 융합체, 화학적 접합체, 효소 접합체 등)가 제공된다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 펩타이드 핵산, DARPin, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질), 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 제1 상호작용 폴리펩타이드 및 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시에 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성된 제1 상호작용 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 함께 세포 구획, 세포, 조직 또는 유기체 내에서 공동국재화하도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질이고 후보 약물 표적이다.

[0039] 일부 실시양태에서, 본원에는 (a) 서열번호 25와 40% 초과(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)지만, 100% 미만인 서열 동일성, 및 서열번호 7 및 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드; 및 (b) 서열번호 23과 40% 초과(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)지만, 100% 미만인 서열 동일성, 및 서열번호 6, 서열번호 9 및 서열번호 29와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드를 포함하는 조성물이 제공되며; 여기서 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 제1 펩타이드가 제2 펩타이드 및 서열번호 17, 서열번호 21, 또는 서열번호 302로 이루어진 폴리펩타이드 보체와 접촉하는 경우, 제1 펩타이드 및/또는 제2 펩타이드와 코엘렌테라진 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해 실질적으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 생물발광 신호는 제1 펩타이드가 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체와 연합된 경우 실질적으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 제1 펩타이드는 서열번호 7 및/또는 서열번호 10의 펩타이드에 비해 하나 이상의 특성의 향상을 나타내며, 제2 펩타이드는 서열번호 6, 서열번호 9, 및 서열번호 29의 펩타이드에 비해 하나 이상의 특성의 향상을 나타내고, 여기서 특성은 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체에 대한 친화도 또는 제2 펩타이드 및 폴리펩타이드 보체와 조합된 경우 향상된 발현, 용해도, 안정성 및/또는 생물발광 활성으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 펩타이드 및/또는 제2 펩타이드의 아미노산 서열은 천연 발생 단백질이 아니고, 이의 단편이 아니다. 일부 실시양태에서, 제1 펩타이드 및/또는 제2 펩타이드의 아미노산 서열은 비천연 아미노산, 아미노산 유사체, 및/또는 펩토이드 아미노산을 함유한다.

[0040] 일부 실시양태에서, 본원에는 이전 단락에 기재된 제1 및 제2 펩타이드 및 부가적인 아미노산 서열을 포함하는 융합 폴리펩타이드를 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질,

상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 펩타이드 핵산, DARPin, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질), 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 제1 상호작용 폴리펩타이드 및 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시에 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성된 제1 상호작용 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 함께 세포 구획, 세포, 조직 또는 유기체 내에 공동국재화하도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질이고 후보 약물 표적이다.

[0041] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 17, 서열번호 21, 또는 서열번호 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 5 및 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드가 제공되며, 여기서 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 서열번호 23으로 이루어지는 제1 펩타이드 및 서열번호 25로 이루어지는 제2 펩타이드와 접촉하는 경우, 펩타이드와 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호와 비교하여 실질적으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 생물발광 신호는 폴리펩타이드가 제1 및 제2 펩타이드와 연합될 때 실질적으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 서열번호 5 및/또는 서열번호 8의 폴리펩타이드와 비교하여 하나 이상의 특성의 향상을 나타내며, 여기서 특성은 제1 및/또는 제2 펩타이드에 대한 친화도 또는 제1 및 제2 펩타이드와 조합될 때 향상된 발현, 용해도, 안정성 및/또는 생물발광 활성으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 서열은 천연 발생 단백질이 아니고(예를 들어, 서열번호 1이 아님), 이의 돌연변이 버전이 아니며(예를 들어, 서열번호 3이 아님), 천연 발생 단백질의 단편이 아니고(예를 들어, 서열번호 5-7이 아님), 그리고 이의 돌연변이 버전의 단편이 아니다(예를 들어, 서열번호 8-10 중 하나가 아님). 일부 실시양태에서, 아미노산 서열은 비천연 아미노산, 아미노산 유사체, 및/또는 펩토이드 아미노산을 함유한다.

[0042] 일부 실시양태에서, 본원에는 이전 단락에 기재된 폴리펩타이드 및 부가적인 아미노산 서열, 핵산 서열, 또는 다른 융합되거나 첨부된 분자를 포함하는 융합 폴리펩타이드(예를 들어, 유전자 융합체, 합성적으로 생성된 융합체, 화학적 접합체, 효소 접합체 등)가 제공된다. 일부 실시양태에서, 부가적인 서열 또는 다른 분자는 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 부가적인 서열 또는 다른 분자는 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 펩타이드 핵산, DARPin, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 서열 또는 다른 융합되거나 첨부된 분자는 제1 상호작용 폴리펩타이드 및 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시에 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성된 제1 상호작용 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 서열 또는 다른 융합되거나 첨부된 분자는 세포 구획, 세포, 조직, 또는 유기체 내에서 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 공동국재화하도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 서열 또는 다른 융합되거나 첨부된 분자는 관심 단백질이고 후보 약물 표적이다.

[0043] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 17, 서열번호 21, 및/또는 서열번호 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 5 및 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드가 제공되며, 여기서 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 폴리펩타이드가 서열번호 23으로 이루어진 제1 펩타이드 및 서열번호 25로 이루어진 제2 펩타이드와 접촉할 때, 펩타이드 및 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호와 비교하여 실질적으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 생물발광 신호는 폴리펩타이드가 제1 및 제2 펩타이드와 연합될 때 실질적으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 서열번호 5 및/또는 서열번호 8의 폴리펩타이드와 비교하여 하나 이상의 특성의 향상을 나타내며, 여기서 특성은 제1 및/또는 제2 펩타이드에 대한 친화도 또는 제1 및 제2 펩타이드와 조합되는 경우 향상된 발현, 용해도, 안정성 및/또는 생물발광 활성으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 서열은 천연 발생 단백질이 아니고(예를 들어, 서열번호 1이 아님), 이의 돌연변이 버전이 아니며(예를 들어, 서열번호 3이 아님), 천연 발생 단백질의 단편이 아니고(예를 들어, 서열번호 5-7이 아님), 이의 돌연변이 버전의 단편이 아니

다(예를 들어, 서열번호 8-10 중 하나가 아님). 일부 실시양태에서, 아미노산 서열은 비천연 아미노산, 아미노산 유사체, 및/또는 펩토이드 아미노산을 함유한다.

[0044] 일부 실시양태에서, 본원에는 이전 단락에 기재된 펩타이드 및 부가적인 아미노산 서열을 포함하는 융합 폴리펩타이드(예를 들어, 유전자 융합체, 합성적으로 생성된 융합체, 화학적 접합체, 효소 접합체 등)가 제공된다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 펩타이드 핵산, DARPin, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 제1 상호작용 폴리펩타이드 및 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시에 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성된 제1 상호작용 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 세포 구획, 세포, 조직, 또는 유기체 내에서 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 함께 공동국재화하도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질이고 후보 약물 표적이다.

[0045] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 35와 40% 초과(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)지만, 서열번호 35와 100% 미만의 서열 동일성 및 서열번호 205 및 서열번호 206과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 β9/β10-유사 디펩타이드가 제공되며, 여기서 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 펩타이드가 서열번호 17, 서열번호 21 또는 서열번호 302로 이루어진 폴리펩타이드 보체와 접촉하는 경우, 펩타이드와 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질 단독에 의해 생성된 발광 신호에 비해 실질적으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드(예를 들어, β_9/β_{10}-유사 디펩타이드)는 촉진 없이(예를 들어, 상호작용 요소로 인한 것), 본원에 기재된 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β_{1-8}-유사 폴리펩타이드)과 연합된다(예를 들어, 생물발광 복합체를 형성함). 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 디펩타이드(예를 들어, β_9/β_{10}-유사 디펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β_{1-8}-유사 폴리펩타이드)은 촉진 없이(예를 들어, 상호작용 요소로 인한 것) 생물발광 복합체를 형성하지 않을 것이지만, 적절한 상호작용 요소로 인한 촉진에 의해 연합될 것이다(예를 들어, 생물발광 복합체 형성). 일부 실시양태에서, 생물발광 신호는 펩타이드가 폴리펩타이드 보체와 연합될 때 실질적으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 서열번호 205 및/또는 서열번호 206의 펩타이드와 비교하여 하나 이상의 특성의 향상을 나타내며, 여기서 특성은 폴리펩타이드 보체에 대한 친화도 또는 폴리펩타이드 보체와 조합될 때 향상된 발현, 용해도, 안정성 및/또는 생물발광 활성으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 아미노산 서열은 천연 발생 단백질 또는 이의 단편이 아니다. 일부 실시양태에서, 아미노산 서열은 비천연 아미노산, 아미노산 유사체, 및/또는 펩토이드 아미노산을 함유한다.

[0046] 일부 실시양태에서, 본원에는, 본원에 기재된 β9/β10-유사 디펩타이드 및 부가적인 아미노산 서열을 포함하는 융합 폴리펩타이드(예를 들어, 유전자 융합체, 합성적으로 생성된 융합체, 화학적 접합체, 효소 접합체 등)가 제공된다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열은 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열 또는 다른 융합되거나 첨부된 분자는 항체(다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 펩타이드 핵산, DARPin, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 결합 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열 또는 다른 융합되거나 첨부된 분자는 제1 상호작용 폴리펩타이드 및 제2 상호작용 폴리펩타이드의 접촉 시에 제2 상호작용 폴리펩타이드와 복합체를 형성하도록 구성된 제1 상호작용 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열 또는 다른 융합되거나 첨부된 분자는 세포 구획, 세포, 조직, 또는 유기체 내에서 제2 공동국재화 폴리펩타이드와 공동국재화하도록 구성된 제1 공동국재화 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 부가적인 아미노산 서열 또는 다른 융합되거나 첨부된 분자는 관심 단백질이고 후보 약물 표적이다.

[0047] 일부 실시양태에서, 본원에는, 본원에 기재된 펩타이드, 폴리펩타이드, 및/또는 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 및/또는 벡터가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는, 본원에 기재된 펩타이드, 폴리펩타이드, 및/

또는 융합 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 및/또는 벡터를 발현하는 세포가 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 펩타이드, 폴리펩타이드, 및/또는 융합 폴리펩타이드의 합성 생산이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 펩타이드, 폴리펩타이드, 및/또는 융합 폴리펩타이드는 추가 모이어티(예를 들어, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 관심 단백질, 관심 분자 등)에 화학적으로 접합된다.

[0048] 일부 실시양태에서, 본원에는 (a) 서열번호 17, 서열번호 21 또는 서열번호 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 5 및 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드; (b) 서열번호 23과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 6 및 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드; 및 (c) 서열번호 25와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 7 및 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드를 포함하는 생물발광 복합체가 제공되며; 여기서 생물발광 복합체는 폴리펩타이드 단독, 제1 펩타이드 단독, 제2 펩타이드 단독, 및 폴리펩타이드, 제1 펩타이드, 및 제2 펩타이드 중 임의의 2가지의 존재 하의 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질과 비교할 때, 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 실질적으로 증가된 생물발광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 제1 펩타이드는 제1 펩타이드 태그이고, 여기서 제2 펩타이드는 제2 펩타이드 태그이고, 제1 및 제2 펩타이드 태그는 관심 분자, 관심 펩타이드, 관심 단백질, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 또는 결합 모이어티로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 모이어티에 각각 연결된다. 일부 실시양태에서, 제1 펩타이드 태그 또는 제2 펩타이드 태그는 약물 또는 약물 후보에 연결되고, 다른 펩타이드 태그는 약물 표적 또는 후보 약물 표적에 연결되며, 여기서 생물발광 복합체로부터의 생물발광 강도는 약물 표적 또는 후보 약물 표적에 대한 약물 또는 약물 후보의 친화도와 상관관계가 있다. 일부 실시양태에서, 제1 펩타이드 태그는 제1 상호작용 요소에 연결되고, 제2 펩타이드 태그는 제2 상호작용 요소에 연결되며, 여기서 생물발광 복합체로부터의 생물발광 강도는 상호작용(상호작용 요소 간에)의 부재 하에, 검정되는 조건 하에서 제2 상호작용 요소에 대한 제1 상호작용 요소의 친화도와 상관관계가 있다(예를 들어, 일부 실시양태에서, 제1 펩타이드, 제2 펩타이드, 폴리펩타이드 성분 및 기질의 조합은 상호작용 요소 간에 상호작용이 없으면 생물발광 복합체 형성(및 유의적인 광 출력(예를 들어, 배경 초과) 생성)을 하지 못함). 일부 실시양태에서, 제1 펩타이드 태그는 제1 공동국재화 요소에 연결되고, 제2 펩타이드 태그는 제2 공동국재화 요소에 연결되며, 여기서 실질적으로 증가된 생물발광은 검정된 조건하에서 제1 공동국재화 요소와 제2 공동국재화 요소의 공동국재화를 나타내지만 반드시 상호작용하는 것은 아니다.

[0049] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 펩타이드 및 폴리펩타이드는 더 큰(예를 들어, 기존) 단백질의 단편이 아니다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 하나 이상의 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 더 큰(예를 들어, 기존) 단백질의 단편이다.

[0050] 일부 실시양태에서, 본원에는 (a) (i) 서열번호 23과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 6 및 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드, (ii) 서열번호 25와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 7 및 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드, (iii) 서열번호 17, 서열번호 21, 또는 서열번호 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 5 및 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 성분, 여기서 제1 펩타이드 태그, 제2 펩타이드 태그, 및 폴리펩타이드 성분은 제1 분자 실체 및 제2 분자 실체의 상호작용 시에 생물발광 복합체를 생성하도록 구성됨, 및 (iv) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 조합하는 단계; 및 (b) 발광을 검출하는 단계로서, 여기서 폴리펩타이드 성분과 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 단독에 의해 생성된 발광 수준과 비교하여 더 큰 발광 수준은 폴리펩타이드 성분과 제1 및 제2 펩타이드의 생물발광 복합체의 형성을 나타내는 것인 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 폴리펩타이드 성분 및 제1 및 제2 펩타이드는 세포에서 발현되고, 외인성으로 세포에 첨가되고/거나, 샘플에 첨가된다.

[0051] 일부 실시양태에서, 본원에는 제1 분자 실체와 제2 분자 실체 사이의 상호작용을 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) 서열번호 23과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 6 및 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드 태그에 의해 제1 분자 실체를 태그화하는 단계; (b) 서열번호 25와 40% 이상(예를 들어, 40%,

45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 7 및 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드 태그에 의해 제2 분자 실체를 태그화하는 단계; (c) 태그화된 제1 분자 실체와 태그화된 제2 분자 실체를 조합하는 단계; (d) 서열번호 17, 서열번호 21, 또는 서열번호 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 5 및 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 성분을 첨가하는 단계로서, 여기서 제1 펩타이드 태그, 제2 펩타이드 태그, 및 폴리펩타이드 성분은 제1 분자 실체와 제2 분자 실체의 상호작용 시에 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 단계; (e) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 첨가하는 단계; 및 (f) 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 여기서 발광 신호의 크기는 제1 분자 실체와 제2 분자 실체 사이의 상호작용(들)의 수, 강도, 선호도, 및/또는 또는 안정성과 상관관계가 있는(예를 들어, 비례하는, 정비례하는 등) 것인 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결과적으로 생성된 생물발광 복합체의 촉매 효율, 기질 전환율 및/또는 비활성은 제1 분자 실체와 제2 분자 실체 사이의 상호작용(들)의 수, 강도, 선호도 및/또는 안정성과 상관관계가 있다(예를 들어, 비례, 정비례 등). 일부 실시양태에서, 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체는 관심 단백질 또는 관심 펩타이드이고, 태그화는 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체와 제1 펩타이드 태그 및/또는 제2 펩타이드 태그의 융합체(또는 합성 접합체)를 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체는 소분자이고, 태그화는 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체를 제1 펩타이드 태그 및/또는 제2 펩타이드 태그와 직접 또는 간접적으로 연결하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 분자 실체 및 제2 분자 실체 중 하나는 약물 또는 약물 후보이고, 다른 하나는 약물 표적 또는 후보 약물 표적이며, 생물발광 신호는 약물 표적 또는 후보 약물 표적인 다른 하나에 대한 약물 또는 약물 후보의 결합을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 태그화된 제1 분자 실체 및 태그화된 제2 분자 실체의 조합은 세포 내에서 하나 또는 둘 모두를 발현시키는 것 및/또는 세포에 하나 또는 둘 모두를 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 태그화된 제1 분자 실체와 태그화된 제2 분자 실체의 조합은 시험관내, 비-세포 샘플 등에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 약물 표적 또는 후보 약물 표적에 대한 약물 또는 후보 약물의 친화도는 시스템 내로 비표지된 약물 표적 또는 후보 약물 표적을 적정함으로써 본원의 시스템 및 방법을 사용하여 결정한다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)-(f) 중 2개 이상은 동시에 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)-(f) 중 2개 이상은 별도로 수행된다.

[0052] 일부 실시양태에서, 본원에는 제1 분자 실체와 제2 분자 실체 사이의 상호작용을 검출하기 위해 경쟁 검정을 수행하는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) (i) 서열번호 23과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%)의 서열 동일성 및 서열번호 6 및 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드 태그에 의해 태그화된 제1 분자 실체를 포함하는 트레이서, (ii) 서열번호 25와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 7 및 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드 태그에 의해 태그화된 제2 분자 실체, (iii) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질, (iv) 서열번호 17, 서열번호 21, 또는 서열번호 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 5 및 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 성분, 및 (v) 태그화되지 않은 제1 분자 실체를 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 조합하는 단계로서, 여기서 제1 펩타이드 태그, 제2 펩타이드 태그, 및 폴리펩타이드 성분은 생물발광 복합체를 생성하고 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생물발광 신호를 생성하도록 구성되는 단계; (b) 생물발광 복합체에 의해 생성된 생물발광 신호를 검출하는 단계; 및 (c) 샘플의 존재 하에 생성된 생물발광 신호를 샘플의 부재 하에 생성된 대조군 생물발광 신호와 비교하는 단계로서, 여기서 생물발광 신호의 감소는 샘플 내 태그화되지 않은 제1 분자 실체의 존재 또는 양을 나타내는 것인 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 분자 실체는 소분자 또는 펩타이드(예를 들어, 약물 또는 후보 약물)이다. 일부 실시양태에서, 제2 분자 실체는 약물 표적 또는 후보 약물 표적(예를 들어, 단백질)이다.

[0053] 일부 실시양태에서, 본원에는 세포 내에서 제1 단백질, 펩타이드, 또는 분자 실체와 제2 단백질, 펩타이드 또는 분자 실체 사이의 상호작용을 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) 제1 단백질, 펩타이드, 또는 분자 실체 및 서열번호 23과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 6 및 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드 태그를 포함하는 융합체(예를 들어, 유전자 융합체, 합성 융합체, 화학적 접합체 등)를 세포 내에서 발현시키는(또는 세포 또는 다른 시스템(예를 들어, 비-세포 샘플)에 첨가하는) 단계; (b) 제2 단백질, 펩타이드, 또는 분자 실체 및 서열번호 25와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 7 및 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열

을 포함하는 제2 펩타이드 태그를 포함하는 융합체(예를 들어, 유전자 융합체, 합성 융합체, 화학적 접합체 등)를 세포 내에서 발현시키는(또는 세포 또는 다른 시스템(예를 들어, 비-세포 샘플)에 첨가하는) 단계; (c) 서열번호 17, 서열번호 21, 또는 서열번호 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 5 및 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 성분을 세포 내에서 발현시키는(또는 세포 또는 다른 시스템(예를 들어, 비-세포 샘플)에 첨가하는) 단계로서, 여기서 제1 펩타이드 태그, 제2 펩타이드 태그, 및 폴리펩타이드 성분은 제1 단백질, 펩타이드, 또는 분자 실체와 제2 단백질, 펩타이드, 또는 분자 실체의 상호작용 시에, 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 단계; (d) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 세포에 첨가하는 단계; 및 (e) 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 발광 신호의 크기는 제1 단백질, 펩타이드 또는 분자 실체와 제2 단백질, 펩타이드 또는 분자 실체 사이의 상호작용 강도와 상관관계가 있는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)-(e) 중 2개 이상은 동시에 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)-(e) 중 2개 이상은 별도로 수행된다.

[0054] 일부 실시양태에서, 본원에는 제1 분자 실체와 제2 분자 실체의 공동국재화를 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) 서열번호 23과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 6 및 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드 태그를 이용하여 제1 분자 실체를 태그화하는 단계; (b) 서열번호 25와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 7 및 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드 태그를 이용하여 제2 분자 실체를 태그화하는 단계; (c) 태그화된 제1 분자 실체와 태그화된 제2 분자 실체를 동일한 시스템에서 조합하는 단계; (d) 이 시스템에 폴리펩타이드 성분을 첨가하는 단계로서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 17, 서열번호 21, 또는 서열번호 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 5 및 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 제1 펩타이드 태그, 제2 펩타이드 태그, 및 폴리펩타이드 성분은 제1 분자 실체 및 제2 분자 실체의 공동국재화 시에 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는, 단계; (e) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 시스템에 첨가하는 단계; 및 (f) 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 여기서 배경 초과의 발광 신호의 존재는 시스템 내에서 제1 분자 실체와 제2 분자 실체의 공동국재화를 나타내고/내거나, 발광 신호의 크기는 제1 분자 실체와 제2 분자 실체의 시스템 내 공동국재화의 양과 상관관계가 있는, 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 시스템은 세포, 조직, 기관, 또는 전체 유기체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체는 관심 단백질 또는 관심 펩타이드이고, 태그화는 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체와 제1 펩타이드 태그 및/또는 제2 펩타이드 태그의 융합체(예를 들어, 유전자 융합체, 합성 융합체, 화학적 접합체, 효소 접합체 등)를 생성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체는 소분자이고 태그화는 제1 분자 실체 및/또는 제2 분자 실체를 제1 펩타이드 태그 및/또는 제2 펩타이드 태그와 직접 또는 간접적으로 연결하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 태그화된 제1 분자 실체와 태그화된 제2 분자 실체를 조합하는 것은 시험관내, 비세포 샘플 등에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 태그화된 제1 분자 실체 및 태그화된 제2 분자 실체를 조합하는 것은 시스템 내에서 하나 또는 둘 모두를 발현하는 것 및/또는 시스템에 하나 또는 둘 모두를 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)-(f) 중 2가지 이상은 동시에 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)-(f) 중 2가지 이상은 별도로 수행된다.

[0055] 일부 실시양태에서, 본원에는 세포 내에서 제1 단백질, 펩타이드, 또는 분자 실체와 제2 단백질, 펩타이드, 또는 분자 실체의 공동국재화를 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) 제1 단백질 또는 펩타이드 실체 및 서열번호 23과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 6 및 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드 태그를 포함하는 융합체를 세포 내에서 발현시키는 단계; (b) 제2 단백질 또는 펩타이드 실체 및 서열번호 25와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 7 및 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드 태그를 포함하는 융합체를 세포 내에서 발현시키는 단계; (c) 세포를 이용하여 서열번호 17, 서열번호 21, 및/또는 서열번호 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 5 및 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 성분을 발현시키는 단계로서, 제1 펩타이드 태그, 제2 펩타이드 태그, 및 폴리펩타이드 성분은 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 공동국재화 시에, 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는, 단계; (d) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 세포에 첨가하는 단계; 및 (e) 생물발광 복

합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 여기서 배경 초과의 발광 신호의 존재는 세포 내에서 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 공동국재화를 나타내고/내거나, 발광 신호의 크기는 제1 단백질 또는 펩타이드 실체와 제2 단백질 또는 펩타이드 실체의 시스템 내 공동국재화의 양과 상관관계가 있는, 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)-(e) 중 2가지 이상은 동시에 수행된다. 일부 실시양태에서, 단계 (a)-(e)의 2가지 이상은 별도로 수행된다.

[0056] 일부 실시양태에서, 본원에는 (a) 서열번호 23과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 6 및 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제1 펩타이드 태그에 접합된 제1 결합 모이어티; 및 (b) 서열번호 25와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 7 및 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 제2 펩타이드 태그에 접합된 제2 결합 모이어티를 포함하는 키트가 제공된다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 결합 모이어티는 항체(예를 들어, 다클론, 단클론 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 결합 모이어티는 동일한 표적 실체 상의 항원, 에피토프 또는 서열에 결합하도록 구성된 1차 결합 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 결합 모이어티는 1차 결합 모이어티 상의 항원, 에피토프 또는 서열에 결합하도록 구성된 2차 결합 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 키트는 서열번호 17, 서열번호 21, 및/또는 서열번호 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 5 및 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 시약을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체를 추가로 포함한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 본원에는 제1 항원, 에피토프 또는 서열 및 별개의 제2 항원, 에피토프 또는 서열을 표시하는 표적 분자를 검출하는 방법이 제공되며, 이 방법은 (a) 표적 분자를 함유하는 샘플을 (i) 제1 항원, 에피토프 또는 서열을 인식하는 제1의 1차 결합 모이어티 및 (ii) 제2 항원, 에피토프 또는 서열을 인식하는 제2의 1차 결합 모이어티와 접촉시키고 제1 및 제2의 1차 결합 모이어티가 제1 및 제2 항원, 에피토프 또는 서열에 결합하도록 하는 단계; (b) 샘플을 (i) 제1 펩타이드 태그에 접합 또는 융합된 제1의 2차 결합 모이어티 및 (ii) 제2 펩타이드 태그에 접합 또는 융합된 제2의 2차 결합 모이어티와 접촉시키되, 여기서 제1의 2차 결합 모이어티는 제1의 1차 결합 모이어티를 인식하고, 제2의 2차 결합 모이어티는 제2의 1차 결합 모이어티를 인식하며, 제1 또는 제2 펩타이드 태그는 서열번호 23과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성(및 서열번호 6 및 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 제1 또는 제2 펩타이드 태그 중 다른 하나는 서열번호 25와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성(및 서열번호 7 및 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것이며, 제1 및 제2의 2차 결합 모이어티가 제1 및 제2의 1차 결합 모이어티에 결합하도록 하는 단계; (c) 샘플을 서열번호 17, 서열번호 21, 및/또는 서열번호 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성(및 서열번호 5 및 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성)을 갖는 폴리펩타이드 성분과 접촉시키는 단계로서, 여기서 제1 펩타이드 태그, 제2 펩타이드 태그, 및 폴리펩타이드 성분은 상호작용 시에 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 단계; (d) 샘플을 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질과 접촉시키는 단계; 및 (e) 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 배경 초과의 발광 신호의 존재는 표적 분자의 존재를 나타내고, 및/또는 발광 신호의 크기는 샘플 내 표적 분자의 양과 상관관계가 있는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합 모이어티는 항체(다클론, 단클론, 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 표적 분자는 단백질, 펩타이드, 핵산, 화학물질 또는 약물이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 시험관내 또는 생체내에 있다.

[0058] 일부 실시양태에서, 본원에는 제1 항원, 에피토프 또는 서열 및 별개의 제2 항원, 에피토프 또는 서열을 표시하는 표적 분자를 검출하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (a) 샘플을 (i) 제1 펩타이드 태그에 접합되거나 융합된 제1 결합 모이어티 및 (ii) 제2 펩타이드 태그에 접합되거나 융합된 제2 결합 모이어티와 접촉시키되, 여기

서 제1 결합 모이어티는 제1 항원, 에피토프 또는 서열을 인식하고, 제2 결합 모이어티는 제2 항원, 에피토프, 또는 서열을 인식하며, 제1 또는 제2 펩타이드 태그는 서열번호 23과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성(및 서열번호 6 및 서열번호 9와 100% 미만의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 제1 또는 제2 펩타이드 태그 중 다른 하나는 서열번호 25와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성(및 서열번호 7 및 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 것이며, 제1 및 제2의 결합 모이어티가 제1 및 제2의 항원, 에피토프, 또는 서열에 결합하도록 하는 단계; (c) 샘플을 서열번호 17, 서열번호 21, 및/또는 서열번호 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성(및 서열번호 5 및 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성)을 갖는 폴리펩타이드 성분과 접촉시키는 단계로서, 여기서 제1 펩타이드 태그, 제2 펩타이드 태그, 및 폴리펩타이드 성분은 상호작용 시에 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 단계; (d) 샘플을 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질과 접촉시키는 단계; 및 (e) 생물발광 복합체에 의해 생성된 발광 신호를 검출하는 단계로서, 배경 초과의 발광 신호의 존재는 표적 분자의 존재를 나타내고, 및/또는 발광 신호의 크기는 샘플 내 표적 분자의 양과 상관관계가 있는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합 모이어티는 항체(다클론, 단클론, 및/또는 재조합), 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, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질), 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들)으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 표적 분자는 단백질, 펩타이드, 핵산, 화학물질 또는 약물이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 시험관내 또는 생체내에 있다.

[0059] 일부 실시양태에서, 본원에는 (a) (i) 서열번호 35와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 205 및 서열번호 206과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 성분, (ii) 서열번호 17, 서열번호 21, 및/또는 서열번호 302와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 이상)의 서열 동일성 및 서열번호 5 및 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 성분, 및 (iii) 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질을 조합하는 단계로서, 여기서 펩타이드 성분과 폴리펩타이드 성분은 상호작용 시 생물발광 복합체를 생성하도록 구성되는 단계; 및 (b) 발광을 검출하는 단계로서, 여기서 폴리펩타이드 성분과 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 단독에 의해 생성된 발광 수준과 비교하여 더 큰 발광 수준은 폴리펩타이드 성분과 펩타이드의 생물발광 복합체의 형성을 나타내는 것인 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 제1 상호작용 요소와의 융합체(예를 들어, 유전자, 합성, 화학적 접합체, 효소적 접합체 등)이고, 폴리펩타이드 성분은 제2 상호작용 요소와의 융합체(예를 들어, 유전자, 합성, 화학적 접합체, 효소적 접합체 등)이며, 여기서 펩타이드 및 폴리펩타이드 성분은 상호작용 요소의 상호작용 시에 생물발광 복합체를 형성하지만 상호작용 요소 사이의 상호작용의 부재 하에서는 생물발광 복합체를 형성하지 않는다. 일부 실시양태에서, 펩타이드 및 폴리펩타이드 성분은 촉진(예를 들어, 상호작용 요소에 의함)의 부재 하에 생물발광 복합체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 관심 단백질, 펩타이드 또는 분자와의 융합체 또는 접합체(예를 들어, 유전자, 합성, 화학적 접합체, 효소적 접합체 등)이고, 폴리펩타이드 성분은 관심 단백질, 펩타이드 및/또는 분자(예를 들어, 상호작용 요소가 아님)와의 융합체 또는 접합체(예를 들어, 유전자, 합성, 화학적 접합체, 효소 접합체 등)이다. 일부 실시양태에서, 펩타이드 성분 및 폴리펩타이드 성분은 상호작용 요소에 의한 촉진 없이, 공동국재화 시에(예를 들어, 샘플, 세포, 조직, 대상체 등에서) 생물발광 복합체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드 성분 및 폴리펩타이드 성분은 상호작용 요소에 의한 촉진 시에 생물발광 복합체를 형성하지만, 촉진 없이는 형성하지 못한다.

[0060] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 788 또는 789와 40% 초과(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 또는 그 사이의 범위)이지만, 100% 미만의 서열 동일성 및 서열번호 1 또는 3과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 단량체성 폴리펩타이드를 포함하는 조성물이 제공되며; 여기서 폴리펩타이드는 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 발광을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 서열번호 780, 782, 784, 786, 802, 804, 806, 808, 813, 815, 또는 829 중 하나 이상과 40% 초과(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% 또는 그 사이의 범위)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드는 부가적인 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드의 융합 단백질이 제공된다.

[0061] 일부 실시양태에서, 본원에는 서열번호 788 또는 789와 40% 초과(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 또는 그 사이의 범위)이지만, 100% 미만의 서열 동일성 및 서열번호 1 또는 3과 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화하는 서열을 포함하는 핵산이 제공되며; 여기서 폴리펩타이드는 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 발광을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 핵산은 서열번호 780, 782, 784, 786, 802, 804, 806, 808, 813, 815, 또는 829 중 하나 이상과 40% 초과(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% 또는 그 사이의 범위)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 암호화한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드의 융합 단백질을 암호화하는 핵산이 제공된다.

[0062] 일부 실시양태에서, 본원에는, 본원에 기재된 단량체성 생물발광 폴리펩타이드를 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질과 접촉시키는 단계 및 발광을 검출하는 단계를 포함하는, 생물발광을 검출하는 방법이 제공된다.

[0063] 일부 실시양태에서, 본원에는, 서열번호 17, 21, 또는 302 중 하나와 40% 초과의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열의 N-말단 단부에 연결된 서열번호 15와 40% 초과의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드가 제공되며; 여기서 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에 생성된 생물발광 신호는 폴리펩타이드가 서열번호 23으로 이루어진 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 접촉하는 경우, 폴리펩타이드와 코엘렌테라진 기질 단독에 의해 생성된 생물발광 신호에 비해 실질적으로 증가된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드를 암호화하는 서열을 포함하는 핵산이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 폴리펩타이드와 부가적인 아미노산 서열의 융합체가 제공된다.

[0064] 일부 실시양태에서, 본원에는 (a) 서열번호 17, 21 또는 302 중 하나와 40% 초과의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열의 N-말단 단부에 연결된 서열번호 15와 40% 초과의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질 및 서열번호 23과 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% 또는 그 사이의 범위)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계; 및 (b) 발광을 검출하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0065] 일부 실시양태에서, 본원에는 (a) 특정 세포 위치에 국재화된 아미노산 서열에 연결된 서열번호 11과 적어도 40%(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% 또는 그 사이의 범위)의 서열 동일성을 갖는 제1 아미노산 서열을 포함하는 센서 폴리펩타이드; 및 (b) 서열번호 23에 대해 적어도 40%(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% 또는 그 사이의 범위)의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 태그에 연결된 관심 단백질을 포함하는 시스템이 제공되며; 여기서 특정 세포 위치 내에 공동국재화 시에, 폴리펩타이드와 펩타이드 태그 사이에는 생물발광 복합체가 형성된다. 일부 실시양태에서, 특정 세포 위치는 원형질막, 핵, 미토콘드리아 및 소포체로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 본원에는 (a) 세포에서 본원에 기재된 시스템을 발현시키는 단계; (b) 세포를 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질과 접촉시키는 단계; 및 (c) 발광을 검출하는 단계를 포함하는 방법이 제공되며, 여기서 발광의 증가는 생물발광 복합체의 형성 및 폴리펩타이드와 펩타이드 태그의 공동국재화를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 방법은 펩타이드 태그에 연결된 관심 전위 단백질을 특정 세포 위치로 유도하는 단계를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0066] 본 특허 또는 출원 파일은 컬러로 작성된 적어도 하나의 도면을 함유한다. 컬러 도면이 포함된 이 특허 또는 특허 출원 공보의 사본은 특허청에 신청 및 필요한 수수료 지불 시 제공될 것이다.

도 1. β9 및 β10 부분이 결여된 폴리펩타이드(LgTrip 2098; 서열번호 17)가 LgBiT(서열번호 11)에 비해 감소된 배경 발광을 나타내고 β9 및 β10에 상응하는 펩타이드에 의한 상보성에 의해 활성화됨을 입증하는 그래프.

도 2. 각각 β9 및 β10에 해당하는 별도의 펩타이드에 의한 LgTrip 2098(서열번호 17)의 활성화를 보여주는 그래프.

도 3. 예시적인 LgTrip 2098 돌연변이체의 상대적 안정성을 나타내는 그래프.

도 4. LgTrip 2098 돌연변이체의 위치 42에서 아미노산 부위-포화의 상대적 발광 활성을 나타내는 그래프.

도 5. LgTrip 2098 돌연변이체의 위치 42에서 아미노산 변화의 상대적 안정성을 나타내는 그래프.

도 6a-c. LgTrip 2098 돌연변이체의 (A) 위치 4, (B) 위치 30 및 (C) 위치 106에서 아미노산 변화의 상대적 발광 활성을 나타내는 그래프.

도 7. LgTrip 3092 돌연변이체의 (A) 위치 101, (B) 위치 117, (C) 위치 127, (D) 위치 120, 및 (E) 위치 126에서 아미노산 변화의 상대적 발광 활성을 나타내는 그래프.

도 8. 37℃에서 LgTrip 2098(WT)(서열번호 31), LgTrip 3092(서열번호 19) 및 LgBiT(서열번호 11)의 상대적 안정성을 나타내는 그래프.

도 9. (A) 42℃ 및 (B) 60℃에서 LgTrip 변이체의 상대적 안정성을 나타내는 그래프.

도 10. (A) SmTrip9 pep286(서열번호 37)을 사용한 다양한 LgTrip 변이체의 적정, (B) SmTrip10 pep86(서열번호 25)을 사용한 다양한 LgTrip 변이체의 적정, 및 (C) SmTrip9 pep286 및 SmTrip10 pep86에 대한 다양한 LgTrip 변이체의 친화도를 나타내는 그래프.

도 11a-b. 60℃에서 다양한 LgTrip 변이체의 (A) 안정성(반감기) 및 (B) 상대적 안정성을 나타내는 그래프.

도 12a-b. SmTrip9 pep286(서열번호 37) 및 SmTrip10 pep86(HiBiT, 서열번호 25)의 존재 하에 LgTrip 변이체의 동역학 프로파일을 (A) TBS+0.01% BSA에서 검정 및 (B) NanoGlo® 검정 완충액을 이용하여 검정한 NanoLuc(서열번호 3) 및 LgBiT(서열번호 11) 및 SmTrip10 pep86(HiBiT; 서열번호 25)과 비교하여 나타낸 그래프.

도 13a-b. FRB/FKBP 복합체의 라파마이신 유도 형성을 통한 다양한 삼분할 시스템의 촉진된 상보성을 나타내는 그래프: (A) SmTrip10 pep86(서열번호 25), SmTrip9 pep245(서열번호 23), 및 LgTrip 2098(서열번호 31); 및 (B) SmBiT(서열번호 13), SmTrip9 pep245(서열번호 23), 및 LgTrip 2098(서열번호 31).

도 14a-b. (A) TBS+0.01% BSA 및 (B) 수동 용해 완충액(PLB)에서 LgBiT(서열번호 11) 및 LgTrip 2098(WT)(서열번호 31)의 37℃에서의 안정성을 비교한 그래프.

도 15a-b. 60℃에서 LgBiT(서열번호 11), LgTrip 3546(서열번호 51) 및 NanoLuc(서열번호 31)의 안정성을 비교한 그래프; (A) 시간 경과 및 (B) 반감기.

도 16a-b. (A) NaCl의 존재 하에, 및 (B) NaCl에 26시간 노출 후에, LgBiT(서열번호 11), NanoLuc(서열번호 3), 및 LgTrip 3546(서열번호 51), 및 LgTrip 2098(WT)(서열번호 31)을 비교하는 그래프.

도 17a-b. (A) 우레아 존재 하에, 및 (B) 우레아에 26시간 노출 후에 LgBiT(서열번호 11), NanoLuc(서열번호 3), 및 LgTrip 3546(서열번호 51) 및 LgTrip 2098(WT)(서열번호 31) 변이체들을 비교하는 그래프.

도 18a-b. (A) 다양한 pH에서, 및 (B) 다양한 pH에 26 시간 노출 후에, LgBiT(서열번호 11), NanoLuc(서열번호 3), 및 LgTrip 3546(서열번호 51) 및 LgTrip 2098(WT)(서열번호 31) 변이체를 비교하는 그래프.

도 19. LgBiT(서열번호 11) 및 LgTrip 3546(서열번호 51)의 자가발광을 비교한 그래프.

도 20a-b. LgBiT(서열번호 11) + SmTrip 10 pep86(HiBiT, 서열번호 25), LgBiT(서열번호 11) + pep263(서열번호 35)(β9/β10 디펩타이드), 및 LgTrip 3546(서열번호 51) + pep263(β9/β10 디펩타이드)(서열번호 35)의 발광을 비교한 그래프: (A) RLU 및 (B) 신호/배경(S/B).

도 21a-c. SmTrip10 pep86(서열번호 25) 및 SmTrip9 pep245(서열번호 23)에 의한 LgTrip 2098(서열번호 31) 및 LgTrip 3546(서열번호 51) 각각의 촉진된 상보성: (A) 검정 시스템의 개략도, (B) RLU 및 (C) 신호/배경(S/B).

도 22. LgTrip 3546(서열번호 51) 및 SmTrip9 pep286(서열번호 37)에 대한 다양한 SmTrip10 서열의 친화도를 비교하는 그래프 및 표.

도 23. 표준 배향(pep263)(서열번호 35) 및 역 배향(pep326)(서열번호 179) 디펩타이드에 의한 LgTrip 2098(서열번호 31) 및 LgTrip 3546(서열번호 51)의 활성화를 비교하는 그래프 및 표.

도 24. HiBiT 또는 SmBiT 서열을 포함하는 디펩타이드에 의한 보체 폴리펩타이드의 활성화를 나타내는 그래프 및 표. HiBiT 서열 pep263을 갖는 디펩타이드(서열번호 35) 또는 SmBiT 서열 pep274를 갖는 디펩타이드(서열번호 147)

도 25a-b. (A) SmTrip9 pep286(서열번호 37) 및 다양한 β10-유사 펩타이드(SmTrip10 펩타이드)에 의한 다양한

폴리펩타이드 성분(LgTrip 3546 대비 첨가 또는 결실을 가짐)의 상보성으로부터 비롯되는 발광을 나타내는 그래프; (B) 다양한 β10-유사 펩타이드(SmTrip10 펩타이드)에 의한 LgTrip 3546(서열번호 51) 및 SmTrip9 pep286(서열번호 37)의 상보성으로부터 비롯되는 발광을 나타내는 그래프.

도 26a-c. (A-C) 폴리펩타이드 성분과 β9 가닥에 상응하는 펩타이드 사이 또는 β9와 β10 유사 펩타이드 사이에 중첩을 갖는(기본 루시퍼라제 서열 대비) 폴리펩타이드/펩타이드 조합에 의해 생성된 발광을 나타내는 그래프.

도 27a-b. (A) 일정한 LgTrip 3546(서열번호 51) 및 SmTrip10 pep86(서열번호 25) 농도의 존재 하에 다양한 β9-유사 펩타이드(SmTrip9 펩타이드)의 적정, 및 (B) 일정한 농도의 LgTrip 3546(서열번호 51) 및 다양한 β9-유사 펩타이드(SmTrip9 펩타이드)의 존재 하에 SmTrip10 pep86(서열번호 25)의 적정에서 비롯되는 발광을 나타내는 도면 및 표.

도 28. 일정한 농도의 LgTrip 3546(서열번호 51) 및 SmTrip9 pep286(서열번호 37)의 존재 하에 다양한 β10-유사 펩타이드(SmTrip 10 펩타이드)의 적정에서 비롯되는 발광을 나타내는 도면 및 표.

도 29a-b. 일정한 농도의 다양한 β10-유사 펩타이드(SmTrip10 펩타이드) 및 LgTrip 3546(서열번호 51) 폴리펩타이드 성분의 존재 하에 β9-유사 펩타이드인 (A) SmTrip9 pep286(서열번호 37) 및 (B) SmTrip9 pep287(서열번호 148)의 적정을 나타내는 도면 및 표.

도 30. HEK293 세포에서 촉진된 상보성에 미치는 작제물 배향(β9-FKBP, FKBP-β9, β10-FKBP, FKBP-β10, β9-FRB, FRB-β9, β10-FRB, 또는 FRB-β10)의 효과를 나타내는 그래프.

도 31. E. 콜라이 세포에서 촉진된 상보성에 미치는 작제물 배향(β9-FKBP, FKBP-β9, β10-FKBP, FKBP-β10, β9-FRB, FRB-β9, β10-FRB 또는 FRB-β10)의 효과를 나타내는 그래프.

도 32. LgTrip 3546(서열번호 51) 및 SmTrip9 pep286(서열번호 37)에 의한 다양한 β10-유사 펩타이드의 계산된 Kd 값을 나타내는 그래프.

도 33. 폴리펩타이드 성분 LgTrip 3546(서열번호 51)과 β9-유사 펩타이드 사이에 다양한 분할 부위를 갖는 성분의 조합으로부터의 발광을 나타내는 그래프 및 표.

도 34. 다양한 LgTrip 폴리펩타이드 성분과 SmTrip9 pep286(서열번호 37) 사이에 서열 갭 및/또는 중첩이 있는 성분의 조합으로부터의 발광을 나타내는 그래프.

도 35. SmTrip10 pep86(HiBiT; 서열번호 25)의 존재 하에 β9-유사 펩타이드(SmTrip9 펩타이드)와 폴리펩타이드 성분 LgTrip 3546(서열번호 51) 사이의 서열에 갭 및/또는 중첩이 있는 NanoTrip 성분 조합으로부터의 발광을 나타내는 그래프.

도 36. LgTrip 3546(서열번호 51) 및 SmTrip10 pep86에 의한 β9-유사 펩타이드 친화도 및 최대 광 출력에 미치는 β9-유사 펩타이드(SmTrip9 펩타이드) 길이 영향의 생화학적 분석을 나타내는 표.

도 37. LgTrip 3546(서열번호 51) 및 SmTrip10 pep86(서열번호 25)에 의한 HiBiT 친화도 및 최대 광 출력에 미치는 β9-유사 펩타이드(SmTrip9 펩타이드) 길이 영향의 생화학적 분석을 나타내는 표.

도 38. LgTrip 3546(서열번호 51) 및 SmTrip10 pep86(서열번호 25)에 의한 β9-유사 SmTrip9 pep286(서열번호 37) 점 돌연변이체의 Kd 및 Bmax를 나타내는 표.

도 39. LgTrip 3546(서열번호 51) 및 SmTrip9 pep86(서열번호 25)에 의한 β9-유사 펩타이드 친화도에 미치는 다양한 용해도 태그의 효과를 나타내는 표.

도 40. β9-유사 또는 β10-유사 펩타이드 친화도 및 최대 광 출력에 미치는 다양한 C-말단 연장 서열의 효과를 나타내는 표. β9-유사 펩타이드 적정(pep286(서열번호 37), pep292(서열번호 153), pep297(서열번호 157), pep302(서열번호 161)) 및 β10-유사 펩타이드 SmTrip10 pep86(HiBiT; 서열번호 25)이 도시되어 있다.

도 41. LgTrip 3546(서열번호 51)에 의한 E. 콜라이 용해액의 촉진 상보성에 미치는 FRB-β10 작제물 링커 길이(15, 10, 또는 5 Gly/Ser 잔기), 링커 조성(Ala-Ile의 존재 또는 부재), 헥사히스티딘 태그 포함, 및 β10 조성(SmTrip10 pep86(서열번호 25) 또는 SmTrip10 pep289(서열번호 150))의 효과를 나타내는 그래프.

도 42. LgTrip 3546(서열번호 51)에 의한 HEK 용해액의 촉진 상보성에 미치는 FRB-β10 작제물 링커 길이(15, 10, 또는 5 Gly/Ser 잔기), 링커 조성(Ala-Ile의 존재 또는 부재), 헥사히스티딘 태그 포함, 및 β10 조성

SmTrip10 pep86(서열번호 25) 또는 SmTrip10 pep289(서열번호 150)의 효과를 나타내는 그래프.

도 43. LgTrip 3546(서열번호 51)과 함께 E. 콜라이 용해액 중 FRB-SmTrip10 pep86(β10)(서열번호 25)에 의한 촉진 상보성에 미치는 β9 서열 절두 및 연장 및 작제물 배향(β9-FKBP 또는 FKBP-β9)의 효과를 나타내는 그래프.

도 44. LgTrip 3546(서열번호 51)과 함께 E. 콜라이 용해액 중 FRB-SmTrip10 pep289(β10)(서열번호 150)에 의한 촉진 상보성에 미치는 β9 서열 절두 및 연장 및 작제물 배향(β9-FKBP 또는 FKBP-β9)의 효과를 나타내는 그래프.

도 45. LgTrip 3546(서열번호 51)과 함께 E. 콜라이 용해액 중 FRB-SmTrip10 pep86(β10)(서열번호 25)에 의한 촉진 상보성에 미치는 β9 서열 절두, 연장 및 작제물 배향(β9-FKBP 또는 FKBP-β9)의 효과를 나타내는 그래프.

도 46. LgTrip 3546(서열번호 51)과 함께 E. 콜라이 용해액 중 FRB-SmTrip10 pep289(β10)(서열번호 150)에 의한 촉진 상보성에 미치는 β9 서열 절두, 연장 및 작제물 배향(β9-FKBP 또는 FKBP-β9)의 효과를 나타내는 그래프.

도 47. LgTrip 3546(서열번호 51)과 함께 E. 콜라이 용해액(도 45 및 46의 요약) 중 FRB-β10(SmTrip10 pep86(서열번호 25) 또는 SmTrip10 pep289(서열번호 150))에 의한 배수 유도(촉진 상보성/자발적 상보성)에 미치는 β9 서열 절두, 연장 및 작제물 배향(β9-FKBP 또는 FKBP-β9)의 효과를 나타내는 그래프.

도 48. LgTrip 3546(서열번호 51)과 함께 HEK293 용해액 중 FRB-SmTrip10 pep86(서열번호 25)에 의한 촉진 상보성에 미치는 β9 서열 절두 및 연장 및 작제물 배향(β9-FKBP 또는 FKBP-β9)의 효과를 나타내는 그래프.

도 49. HEK293 용해액에서 FRB-SmTrip10 pep289(서열번호 150)에 의한 촉진 상보성에 미치는 β9 서열 절두 및 연장 및 작제물 배향(β9-FKBP 또는 FKBP-β9)의 효과를 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 50. HEK293 용해액에서 FRB-β10(SmTrip10 pep86(서열번호 25) 또는 SmTrip10pep289(서열번호 150))에 의한 유도 배수(촉진 상보성/자발적 상보성)에 미치는 β9 서열 절두, 연장 및 작제물 배향(β9-FKBP 또는 FKBP-β9)의 효과를 나타내는 그래프(도 48 및 49의 요약). (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 51a-d. 펩타이드에 의해 태그화된 결합 모이어티를 사용한 예시적인 단백질-단백질 상호작용 검정 또는 분석물 검출 검정을 나타내는 개략도.

도 51e-h. 본원에 기재된 성분 및 시약을 사용한 예시적인 면역검정을 나타내는 개략도: (A) 직접 면역검정, (B) 간접 면역검정, (C) 경쟁 직접 면역검정, 및 (D) 경쟁 간접 면역검정.

도 52. 예시적인 다중체화된 삼분할 측방 유동 검정의 개략도. 이러한 검정은, 예를 들어, 병원체의 검출에 사용된다.

도 53. 예시적인 다중체화된 삼분할 측방 유동 검정의 개략도. 이러한 검정은, 예를 들어, 항바이러스 항체의 검출에 사용된다.

도 54. 예시적인 항체 검출 검정의 개략도.

도 55. 예시적인 비드 기반 검정의 개략도.

도 56. 예시적인 핵산 검출 검정의 개략도.

도 57. **로 표시된 작제물에서 링커가 없는 AI(Ala-Ile) 디펩타이드에 의한 E. 콜라이 용해액 중 FRB-FKBP 촉진 상보성을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 58. **로 표시된 작제물에서 링커가 없는 AI 서열 디펩타이드에 의한 HEK293 용해액 중 FRB-FKBP 촉진 상보성을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 59. E. 콜라이 용해액에서 FRB-SmTrip10 pep86 및 C-말단 연장된 FKBP-SmTrip9 펩타이드를 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 60. E. 콜라이 용해액에서 FRB-SmTrip10 pep289 및 C-말단 연장된 FKBP-SmTrip9 펩타이드를 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 61. HEK293 용해액에서 FRB-SmTrip10 pep86 및 C-말단 연장된 FKBP-SmTrip9 펩타이드를 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 62. E. 콜라이 용해액에서 FKBP 융합체 중 FRB-SmTrip10 pep86 및 SmTrip9 펩타이드 서열 절두 및 연장을 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 63. E. 콜라이 용해액에서 FKBP 융합체 중 FRB-SmTrip10 pep289 및 SmTrip9 펩타이드 서열 절두 및 연장을 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 64. HEK293 용해액에서 FKBP 융합체 중 FRB-SmTrip10 pep86 및 SmTrip9 펩타이드 서열 절두 및 연장을 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 65. HEK293 용해액에서 FKBP 융합체 중 FRB-SmTrip10 pep86 및 SmTrip9 펩타이드 서열 절두 및 연장을 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 66. E. 콜라이 용해액에서 FKBP-SmTrip9 용해도 변이체 및 FRB-SmTrip10 pep86을 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 67. E. 콜라이 용해액에서 FKBP-SmTrip9 용해도 변이체 및 FRB-SmTrip10 pep289를 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 68. HEK293 용해액에서 FKBP-SmTrip9 용해도 변이체 및 FRB-SmTrip10 pep86을 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 69. HEK293 용해액에서 FKBP-SmTrip9 용해도 변이체 및 FRB-SmTrip10 pep289를 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 70. E. 콜라이 용해액에서 FKBP-SmTrip9 용해도 변이체 및 FRB-SmTrip pep86을 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 71. E. 콜라이 용해액에서 FKBP-SmTrip9 용해도 변이체 및 FRB-SmTrip pep289를 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 72. HEK293 용해액에서 FKBP-SmTrip9 용해도 변이체 및 FRB-SmTrip pep86을 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 73. HEK293 용해액에서 FKBP-SmTrip9 용해도 변이체 및 FRB-SmTrip pep289를 사용한 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 74. C-말단 연장이 있는 합성 SmTrip9 용해도 변이체의 친화도 및 Bmax를 열거한 표. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 75. C-말단 연장이 있는 합성 SmTrip9 용해도 변이체의 친화도 및 Bmax를 열거한 표. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 76. 말단이 차등적으로 차단된 합성 SmTrip9 변이체의 Kd 및 Bmax를 열거한 표. (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 77. 합성 SmTrip9 펩타이드의 용해도를 열거한 표.

도 78a-b. (A) SmTrip10 pep86(HiBiT)/LgTrip 융합체(서열번호 210 및 212)에 대한 SmTrip9 pep286(서열번호 37)의 친화도를 나타내는 그래프. (B) 다양한 SmTrip10 pep86(HiBiT)/LgTrip 융합체에 대한 SmTrip9 pep759(서열번호 496)의 친화도를 나타내는 그래프.

도 79. 증가하는 세제 농도에 18시간 노출된 후 생물발광을 나타내는 그래프. NanoLuc(서열번호 3), LgBiT(서열번호 11), (LgTrip 3546(서열번호 51)).

도 80. 증가하는 세제 농도의 존재 하에 효소 활성을 나타내는 그래프. NanoLuc(서열번호 3), LgBiT(서열번호 11), LgTrip 3546(서열번호 51).

도 81. LgBiT(서열번호 11) 및 LgTrip 3546(서열번호 51)을 사용한 FRB-FKBP 촉진된 생물발광 복합체 형성의 가역성을 입증하는 그래프.

도 82. 불변 SmTrip9 pep286(서열번호 37) 및 LgTrip 3546(서열번호 51)의 존재 하에 다양한 SmTrip10 펩타이드의 적정 결과를 열거한 표.

도 83. 불변 SmTrip9 pep286(서열번호 37) 및 LgTrip 3546(서열번호 51) 적정의 존재 하에 다양한 SmTrip10 펩타이드의 적정 결과를 열거한 표

도 84. SmTrip9 pep263(서열번호 35) 및 SmTrip10 pep86(서열번호 25) 또는 SmTrip10 pep86 + SmTrip9 pep286(서열번호 37)을 사용한 안타레스(Antares)형 융합체(LgTrip 3546)로부터의 생물발광을 나타내는 그래프.

도 85a-b. SmTrip9 pep263(서열번호 35) 및 SmTrip pep86(HiBiT, 서열번호 25) 또는 SmTrip10 pep86(HiBiT; 서열번호 25) + SmTrip9 pep286(서열번호 37)을 사용한 안타레스형 융합체(LgTrip 3546)(서열번호 51)로부터의 방출 스펙트럼을 나타내는 그래프.

도 86. 디펩타이드 pep263(서열번호 35)의 존재 하에 "다크(dark)" 디펩타이드 272(서열번호 146)를 사용한 LgBiT(서열번호 11) 및 LgTrip 3546(서열번호 51)의 적정을 나타내는 그래프.

도 87. LgTrip 3546(서열번호 51) 및 LgBiT(서열번호 11)에 의한 다크 디펩타이드 272(서열번호 146) 및 273(서열번호 298)의 저해를 비교하는 그래프.

도 88. 다크 BiT167(서열번호 300)을 사용한 LgBiT(서열번호 11) 및 LgTrip 3546(서열번호 51)의 저해를 나타내는 그래프.

도 89. LgTrip 3546(서열번호 51) 및 FRB-HiBiT(서열번호 25)에 의한 FKBP-SmTrip9 pep434(서열번호 230) 변이체의 상보성을 사용한 E. 콜라이 용해액에서 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프.

도 90. LgTrip 3546(서열번호 51) 및 FRB-SmTrip10 pep289(VS-HiBiT; 서열번호 150)에 의한 SmTrip9 pep434(서열번호 230) 변이체의 상보성을 사용한 E. 콜라이 용해액에서 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프.

도 91. (a) LgTrip 3546(서열번호 51) 및 FRB-SmTrip10 pep86(HiBiT; 서열번호 25)에 의한 SmTrip9 pep435(서열번호 231) 및 SmTrip9 pep434(서열번호 230) 변이체의 상보성을 사용한 HEK293 용해액에서 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프. (b) LgTrip 3546(서열번호 51) 및 FRB-SmTrip10 pep289(서열번호 150)에 의한 SmTrip9 pep435(서열번호 231) 및 SmTrip9 pep434(서열번호 230) 변이체의 상보성을 사용한 HEK293 용해액에서 발광 복합체 형성의 FRB-FKBP 촉진을 나타내는 그래프.

도 92. SmTrip9 823 및 840을 사용한 FRB-FKBP 검정 스크리닝의 결과를 나타내는 표.

도 93. LgTrip 3546(서열번호 51)을 사용한 합성 SmTrip9 pep435(서열번호 231) 및 SmTrip9 pep434(서열번호 230) 변이체의 Kd 및 Bmax를 열거한 표.

도 94. 내인적으로 태그화된(예를 들어, CRISPR/Cas9에 의해) GAPDH를 검출하기 위한 생물발광 시약으로서 pep263(서열번호 35) 또는 pep331(서열번호 301)을 사용한 LgTrip 2098(서열번호 31) 및 LgTrip 3546(서열번호 51)의 입증 그래프.

도 95. 예시적인 SmTrip10 화학적 접합체. (A) 시스테인과 같은 티올과 반응하기 위한 말레이미드 또는 리신과 같은 아민과 반응하기 위한 N-하이드록시숙신이미드 에스테르(NHS-에스테르)를 가지고 제조한 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 또는 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상의 용매 노출되거나 보호된 시스테인 표적에 대한 이황화 결합 형성을 위해 N-말단 시스테인 변형된 SmTrip10의 예. (B) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상에 별도로 설치된 비긴장성(unstrained) 또는 긴장성 알킨 표적과 구리 촉진된 또는 구리 무함유 1,3-쌍극성 고리첨가 반응("클릭")을 위해 N-말단 아지도-리신 변형을 갖는 예시적인 SmTrip10. (C) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상의 친핵체(예를 들어, 리신, 기타 1차 아민)에 대한 일반적인 접합을 위한 N-말단 N-하이드록실숙신이미드 에스테르(NHS-에스테르)가 있는 예시적인 SmTrip10. 친핵체는 미변형 단백질/올리고/소분자에 존재할 수 있거나 이 접합을 위해 화학적으로 첨가될 수 있다. (D) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상에 화학적 또는 생물학적으로 별도로 도입된 아지드, 디아조 또는 테트라진 표적과 구리 촉매되거나 또는 구리 없이 1,3-쌍극성 고리첨가 반응("클릭")하기 위한 N-말단 프로파길 글리신 변형이 있는 예시적인 SmTrip10. (E) 구리 촉매되거나 또는 구리 없이 1,3-쌍극성 고리첨가 반응("클릭")하기 위한 N-말단 프로파길 글리신 변형 및 C-말단 형광단(예를 들어, BODIPY 염료)을 갖는 예시적인 SmTrip10.

도 96. 예시적인 SmTrip9 pep286 화학적 접합체. (A) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상에 화학적 또는 생물학적으로 별도로 도입된 비긴장성 또는 긴장성 알킨 표적과 구리 촉매되거나 구리 없이 1,3-쌍극성 고리첨가 반응("클릭")하기 위해 C-말단 아지도-리신 변형을 갖는 SmTrip9-286의 예. (B) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자에 화학적 또는 생물학적으로 별도로 도입된 아지드, 디아조, 테트라진 표적과 구리 촉매되거나 구리 없이 1,3-쌍극성 고리첨가 반응("클릭")을 위해 C-말단 프로파길 글리신 변형을 갖는 SmTrip9 pep286의 예. (C) 말레이미드 핸들 또는 N-하이드록시숙신이미드 에스테르를 가지고 제조한 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 또는 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상의 용매 노출되거나 보호된 시스테인 표적에 이황화 결합 형성을 위한 C-말단 시스테인 변형을 갖는 SmTrip9 pep286의 예. (D) C-말단 시스테인 변형 및 N-말단 BODIPY 염료를 갖는 SmTrip9 pep286의 예. 염료는 BODIPY에 제한되지 않으며, 임의의 형광단, BRET 파트너, 또는 FRET 염료/소광제 파트너일 수 있다. 염료는 C-말단에 제조된 접합 핸들의 임의의 다른 조합과 함께 혼입될 수 있다. (E) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 또는 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상의 친핵성 표적(예를 들어, 리신)에 일반적인 접합을 하기 위한 C-말단 N-하이드록시숙신이미드 에스테르(NHS-에스테르)를 갖는 SmTrip9 pep286의 예. (F) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 또는 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상의 친핵성 표적(즉, 리신)에 일반적인 접합을 위해 C-말단 N-하이드록시숙신이미드 에스테르(NHS-에스테르)를 갖는 SmTrip9 pep286의 예.

도 97. 예시적인 SmTrip9 pep521 화학적 접합체. (A) C-말단 아지도-리신 변형 및 N-말단 BODIPY 염료를 갖는 SmTrip9 pep521의 예. 이 염료는 BODIPY에 제한되지 않으며 형광단, BRET 파트너 또는 FRET 염료/소광제 파트너일 수 있다. 염료는 C-말단에 제조된 임의의 다른 조합의 접합 핸들과 함께 혼입될 수 있다. (B) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상에 화학적 또는 생물학적으로 별도로 도입된 비긴장성 또는 긴장성 알킨 표적과 구리 촉매되거나 구리 없이 1,3-쌍극성 고리첨가 반응("클릭")하기 위해 C-말단 아지도-리신 변형을 갖는 SmTrip9 pep521의 예. (C) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상에 화학적 또는 생물학적으로 별도로 도입된 아지드, 디아조, 테트라진 표적과 구리 촉진되거나 구리 없이 1,3-쌍극성 고리첨가 반응("클릭")하기 위해 C-말단 프로파길 글리신 변형을 갖는 SmTrip9pep521의 예. (D) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 또는 말레이미드 핸들 또는 NHS-에스테르에 의해 제조된 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상의 용매 노출되거나 보호된 시스테인 표적 상에 이황화 결합 형성을 위해 C-말단 시스테인 변형을 갖는 SmTrip9 pep521의 예. (E) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상의 친핵성 표적(즉, 리신)에 일반적인 접합을 위해 C-말단 N-하이드록시숙신이미드 에스테르(NHS-에스테르)를 갖는 SmTrip9 pep521의 예. (F) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상의 친핵성 표적(즉, 리신)에 일반적인 접합을 위해 C-말단 N-하이드록시숙신이미드 에스테르(NHS-에스테르)를 갖는 SmTrip9 pep521의 예.

도 98. 예시적인 SmTrip9 pep524 화학적 접합체. (A) C-말단 아지도-리신 변형 및 N-말단 BODIPY 염료를 갖는 SmTrip9 pep524의 예. 염료는 BODIPY에 제한되지 않으며 임의의 형광단, BRET 파트너 또는 FRET 염료/소광제 파트너일 수 있다. 염료는 C-말단에 있는 임의의 다른 조합의 접합 핸들과 함께 혼입될 수 있다. (B) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상에 화학적 또는 생물학적으로 별도로 도입된 비긴장성 또는 긴장성 알킨 표적과 구리 촉매되거나 또는 구리 없이 1,3-쌍극성 고리첨가 반응("클릭")하기 위해 C-말단 아지도-리신 변형을 갖는 SmTrip9pep524의 예. (C) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상에 화학적 또는 생물학적으로 별도로 도입된 아지드, 디아조, 테트라진 표적과 구리 촉매되거나 구리 없이 1,3-쌍극성 고리첨가 반응("클릭")하기 위해 C-말단 프로파길 글리신 변형을 갖는 SmTrip9 pep524의 예. (D) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 또는 말레이미드 핸들 또는 NHS-에스테르에 의해 제조된 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상의 용매 노출되거나 보호된 시스테인 표적 상에 이황화 결합 형성을 위해 C-말단 시스테인 변형을 갖는 SmTrip9 pep524의 예. (E) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상의 친핵성 표적(즉, 리신)에 대한 일반적인 접합을 위해 C-말단 N-하이드록시숙신이미드 에스테르(NHS-에스테르)를 갖는 SmTrip9 pep524의 예. (F) 단백질/펩타이드/DNA 및 RNA 올리고뉴클레오타이드/소분자 상의 친핵성 표적(즉, 리신)에 대한 일반적인 접합을 위해 C-말단 N-하이드록시숙신이미드 에스테르(NHS-에스테르)를 갖는 SmTrip9 pep524의 예.

도 99a-b. 예시적인 펩타이드-올리고머 프로브. 반응성 아지도기를 표시하는 펩타이드는 반응성 알킨 기를 표시하는 올리고뉴클레오타이드에 접합되어 예시적인 펩타이드-올리고머 프로브를 형성한다. (A) 구리 "클릭" 1,3-고리첨가를 통해 5'-말단 알킨 작용기를 함유하는 DNA 올리고머에 접합되는 SmTrip9 pep286(아지도 기 함유)의

펩타이드 올리고머 접합체. (B) 구리 "클릭" 1,3-고리첨가를 통해 3'-말단 알킨 작용기를 함유하는 DNA 올리고머에 접합되는 SmTrip10 pep86(HiBiT)(아지도 기 함유)의 펩타이드 올리고머 접합체.

도 100. SmTrip9 G147 부위-포화 변이체의 스크리닝을 나타내는 그래프.

도 101. SmTrip9 K148 부위-포화 변이체의 스크리닝을 나타내는 그래프.

도 102. SmTrip9 M149 부위-포화 변이체의 스크리닝을 나타내는 그래프.

도 103. SmTrip9 L150 부위-포화 변이체의 스크리닝을 나타내는 그래프.

도 104. SmTrip9 F151 부위-포화 변이체의 스크리닝을 나타내는 그래프.

도 105. SmTrip9 R152 부위-포화 변이체의 스크리닝을 나타내는 그래프.

도 106. SmTrip9 V153 부위-포화 변이체의 스크리닝을 나타내는 그래프.

도 107. SmTrip9 T154 부위-포화 변이체의 스크리닝을 나타내는 그래프.

도 108. SmTrip9 I155 부위-포화 변이체의 스크리닝을 나타내는 그래프.

도 109. SmTrip9 N156 부위-포화 변이체의 스크리닝을 나타내는 그래프.

도 110. SmTrip9 S157 부위-포화 변이체의 스크리닝을 나타내는 그래프.

도 111. SmTrip9 W158 부위-포화 변이체의 스크리닝을 나타내는 그래프.

도 112. SmTrip9 K149 부위-포화 변이체의 스크리닝을 나타내는 그래프.

도 113. SmTrip9 pep435/434를 사용한 E. 콜라이 용해액 중 FRB-FKBP 촉진 상보성 결과 표.

도 114. SmTrip9 pep435/434를 사용한 E. 콜라이 용해액 중 FRB-FKBP 촉진 상보성 결과 표.

도 115. SmTrip9 pep435/434를 사용한 E. 콜라이 용해액 중 FRB-FKBP 촉진 상보성 결과 표.

도 116. 조합 SmTrip9 변이체를 사용한 FRB-FKBP 촉진 상보성 검정 스크리닝의 결과 표.

도 117. 조합 SmTrip9 변이체를 사용한 FRB-FKBP 촉진 상보성 검정 스크리닝의 결과 표.

도 118. 조합 SmTrip9 변이체를 사용한 FRB-FKBP 촉진 상보성 검정 스크리닝의 결과 표.

도 119. 조합 SmTrip9 변이체를 사용한 FRB-FKBP 촉진 상보성 검정 스크리닝의 결과 표.

도 120. 조합 SmTrip9 변이체를 사용한 FRB-FKBP 촉진 상보성 검정 스크리닝의 결과 표.

도 121. 조합 SmTrip9 변이체를 사용한 FRB-FKBP 촉진 상보성 검정 스크리닝의 결과 표.

도 122. 조합 SmTrip9 변이체를 사용한 FRB-FKBP 촉진 상보성 검정 스크리닝의 결과 표.

도 123. SmTrip9 합성 펩타이드의 Kd 및 Bmax 표.

도 124. SmTrip9 합성 펩타이드의 Kd 및 Bmax 표.

도 125. SmTrip9 합성 펩타이드의 Kd 및 Bmax 표.

도 126. SmTrip9 합성 펩타이드의 Kd 및 Bmax 표.

도 127. SmTrip9 합성 펩타이드의 Kd 및 Bmax 표.

도 128. SmTrip9 합성 펩타이드의 Kd 및 Bmax 표.

도 129. SmTrip9 합성 펩타이드의 Kd 및 Bmax 표.

도 130. SmTrip9 합성 펩타이드의 Kd 및 Bmax 표.

도 131. 합성 SmTrip9 펩타이드의 용해도 표.

도 132. SmTrip9 합성 펩타이드 및 pep289의 생화학적 동시적정 그래프.

도 133. SmTrip9 합성 펩타이드 및 pep289의 생화학적 동시적정 그래프.

도 134. SmTrip9 및 SmTrip 10 합성 펩타이드의 생화학적 동시적정 그래프.

도 135. pep521 및 대안적 SmTrip 10 합성 펩타이드의 생화학적 동시적정 그래프.

도 136. LgTrip 3546 주형으로부터 가닥 제거(정제)의 SDS PAGE 겔.

도 137. 다양한 펩타이드 조합을 갖는 가닥 제거 단백질의 그래프.

도 138. LgTrip 3546 주형으로부터 가닥 6, 7, 8, 9 또는 10 제거(정제)의 그래프.

도 139. 디펩타이드 적정의 Kd 및 Bmax 값 그래프.

도 140. 삼분할 단백질 G 및 TNFa 융합 단백질을 사용하여 항-TNFa 생물학적 제제인 레미케이드(Remicade), 휴미라(Humira) 및 엔브렐(Enbrel)에 대한 용액 기반 균질 정량 검정을 개발하기 위해 취한 접근법을 나타내는 개략도.

도 141. 용액 기반 균질 검정에서 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 SmTrip9 pep521-단백질 G(서열번호 268) 및 TNFa-SmTrip10 pep289(VS-HiBiT; 서열번호 150) 융합 단백질에 의한 촉진 상보성을 통해 TNFa 저해제 용량 반응의 정량 분석을 도시한 그래프.

도 142. 용액 기반 균질 검정을 사용하여 인간 혈청 및 소변을 포함하는 복합 샘플 매트릭스의 존재 하에 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 SmTrip9 pep521-단백질 G(서열번호 268) 및 TNFa-SmTrip10 pep289(VS-HiBiT; 서열번호 150) 융합 단백질에 의한 촉진 상보성을 통한 10nM 인플릭시맙의 정량 분석을 나타내는 그래프.

도 143. 용액 기반 균질 검정에서 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 SmTrip9 pep521-단백질 G(서열번호 268) 및 TNFa-SmTrip10 pep289(VS-HiBiT; 서열번호 150) 융합 단백질에 의한 촉진 상보성을 통해 100pM 인플릭시맙을 측정하는 신호 발생의 결합 동역학을 나타내는 그래프.

도 144. 용액 기반 균질 검정에서 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 SmTrip9 pep(X)-단백질 G 및 TNFa-SmTrip10 pep289(VS-HiBiT; 서열번호 150) 융합 단백질에 의한 촉진 상보성을 통해 10nM 인플릭시맙을 측정하는 신호 발생을 나타내는 그래프.

도 145. SmTrip9-단백질 G 융합 단백질 및 SmTrip10 pep289-EGFR(서열번호 150)을 발현하는 HEK293 세포를 사용하여 항-EGFR 생물학적 제제 파니투무맙 및 세툭시맙에 대한 균질한 세포 기반 정량 검정을 개발하기 위해 취한 접근법을 나타내는 개략도.

도 146. 세포 기반 균질 검정에서 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 SmTrip9 pep521-단백질 G(서열번호 268) 융합 단백질 및 SmTrip10 pep289-EGFR(VS-HiBiT; 서열번호 150) 발현 세포에 의한 촉진 상보성을 통해 파니투무맙의 정량을 도시한 그래프.

도 147. 세포 기반 균질 검정에서 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 SmTrip9 pep521-단백질 G(서열번호 268) 융합 단백질 및 SmTrip10 pep289-EGFR(VS-HiBiT; 서열번호 150) 발현 세포에 의한 촉진 상보성을 통해 세툭시맙을 측정하는 신호 생성의 실시간 결합 동역학을 나타내는 그래프.

도 148. 세포 기반 균질 검정에서 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 쌍을 이룬 상이한 SmTrip9 pep(X)-단백질 G 변이체 및 SmTrip10 pep289-EGFR(VS-HiBiT; 서열번호 150) 발현 세포의 촉진 상보성을 통해 1nM의 파니투무맙을 측정하는 신호 발생을 나타내는 그래프.

도 149. 세포 기반 균질 검정에서 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 쌍을 이룬 상이한 SmTrip9 pep(X)-단백질 G 변이체 및 SmTrip10 pep289-EGFR(VS-HiBiT; 서열번호 150) 발현 세포의 촉진 상보성을 통해 파니투무맙 용량 반응의 정량을 나타내는 그래프.

도 150. 용액 기반 균질 검정에서 화학적으로 표지된 쌍을 이룬 항체인 HaloTag-SmTrip9 pep521(서열번호 268) 및 HaloTag-SmTrip10 pep289(서열번호 150)를 사용한 인간 IL-1베타의 정량을 나타내는 그래프. NanoTrip 화학적 표지된 쌍을 이룬 항체를 사용한 인간 트로포닌의 실시간 결합 동역학.

도 151. 용액 기반 균질 검정에서 화학적으로 표지된 쌍을 이룬 항체인 HaloTag-SmTrip9 pep521(서열번호 268) 및 HaloTag-SmTrip10 pep289(서열번호 150)를 사용하여 인간 트로포닌을 정량하기 위한 실시간 결합 동역학을 나타내는 그래프.

도 152. 단백질을 특정 세포 구획으로 유도하는 역할을 하는 특수 펩타이드를 LgBiT-HaloTag에 융합시켰다. (A)

LgBiT-막 센서: LgBiT는 녹색이고 핵은 청색이다. (B) LgBiT-핵 센서: LgBiT는 녹색이고 핵은 청색이다. (C) LgBiT-미토콘드리아 센서: LgBiT는 녹색, MitoTracker는 적색, 핵은 청색이다. (D) LgBiT-ER 센서: LgBiT는 녹색, ER 마커는 적색, 핵은 청색이다.

도 153. 전위 검정. POI는 HiBiT에 의해 내인성으로 태그화된다. 자극 시, POI는 다른 세포 구획, 예를 들어 핵으로 전위한다. HiBiT는 LgBiT를 만나면 발광 신호를 생성하므로, LgBiT 핵 센서를 사용하여 이 전위 이벤트를 검출할 수 있다.

도 154. 야생형 LgBiT 센서를 사용한 막 전위 검정. PKCα-HiBiT 세포주는 야생형 LgBiT 막 센서로 형질감염시켰다. LgBiT와 HiBiT 사이에 강력한 상호작용으로 인해 자발적인 상보성이 발생하여 PMA 자극에 대해 어떠한 반응도 하지 않는다.

도 155. LgBiT* 센서(서열번호 979)를 사용한 막 전위 검정. PKCα-HiBiT 세포주는 LgBiT*-막 센서를 암호화하는 다른 양의 DNA로 형질감염시켰다. PMA 처리 시, PKCα-HiBiT는 LgBiT*-막 센서가 고정되는 원형질막으로 이동한다. HiBiT와 LgBiT* 사이의 조립은 발광 신호를 생성하며, 신호는 막에 있는 PKCα-HiBiT의 양에 비례한다. 검정은 민감하고 강력하다. PMA의 적정은 센서 입력 양에 관계없이 유사한 EC_{50}(EC_{50} = 2.0 nM)을 산출했다. 반응 배수는 센서 입력량에 따라 12 내지 19배로 다양하다.

도 156. LgBiT* 센서를 사용한 핵 전위 분석. p65-HiBiT 세포주를 LgBiT*-핵 센서를 암호화하는 DNA로 형질감염시켰다. TNFa의 첨가는 LgBiT*-핵 센서가 위치하는 핵으로 p65를 모집한다. 빛을 생성하기 위해 HiBiT와 LgBiT* 사이에 상보성이 발생한다. 신호 강도는 핵에 있는 p65 농도를 반영한다. TNFa의 적정은 0.7 ng/mL의 EC_{50} 및 4의 배수 반응을 산출했다. 실시간 측정은 자극 시 핵에 p65의 최대 축적에 도달하는 데 30분이 소요됨을 보여주었다.

도 157a-b. HiBiT와 LgBiT 돌연변이체의 친화도 및 Bmax를 나타내는 (A) 그래프 및 (B) 표.

도 158. HiBiT에 대한 LgBiT 돌연변이체 용해액의 친화도를 나타내는 그래프.

도 159. 절두된 루시퍼라제 폴리펩타이드 및 펩타이드 성분의 다양한 조합이, 기질의 존재 하에 생성하는 상대적 생물발광을 나타내는 그래프 및 표.

도 160. LgTrip은 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨(Tergitol)에 0.2 nM로 희석했고 pep289를 25 uM로 첨가했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈에 대한 희석제로서 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분취했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 1:1 부피:부피 비율로 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따랐지만 포화 SmTrip9(20x Kd)와 VS-HiBiT 적정을 사용했다.

도 161. LgTrip을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에서 0.2 nM로 희석하고 pep289를 25 uM로 첨가했다. 이 용액을 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분취했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 1:1 부피:부피 비율로 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따랐지만, 포화 SmTrip9(20x Kd)와 VS-HiBiT 적정을 사용했다.

도 162. 디펩타이드를 5 uM로 희석하고, 희석제로서 0.2nM의 LgTrip과 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 사용하여 연속 5배 희석했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 검정 플레이트에 삼반복으로 첨가했다. 일대일(one-to-one) 부피:부피의 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨과 20x 희석된 생세포 기질을 샘플에 첨가하고 플레이트를 10분 후에 GloMax® 광도계에서 판독했다.

도 163. LgTrip 변이체는 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에서 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포를 유도 배지(100 ug/ml 암피실린 및 0.1% 람노스 w/v가 포함된 LB)로 20배 희석하고 진탕하면서 37℃에서 4시간 유도했다. 각 유도액 10 마이크로리터를 250 ul 용해 완충액(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에 희석했다. 80 마이크로리터의 용해액을 2 ml 용해 완충액에 추가로 희석했다. pep788(서열번호 414)의 10배 연속 희석물은 10μM 펩타이드에서 시작하여 희석제로서 50μM 푸리마진과 함께 Nano-Glo를 사용하여 수행했다. 펩타이드 희석액과 용해액을 1:1 부피:부피로 혼합하고 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다.

도 164. LgTrip 변이체는 100ug/ml 암피실린이 포함된 LB에서 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포를 유도 배지(100ug/ml 암피실린 및 0.1% 람노스 w/v가 포함된 LB)로 20배 희석하고 진탕하면서 37℃에서 4시간 유도했다. 각 유도액 10 마이크로리터를 250 ul 용해 완충액(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에 희석했다. 80 마이크로리터의 용해액을 2 ml 용해 완충액에 추가로 희석했다. 50 μM 펩타이드로 시작하여 희석제로서 50 uM 푸리마진 및 50 μM pep289(서열번호 826)를 포함하는 Nano-Glo를 사용하여 pep759(서열번호 496)의 5배 희석 시리즈를 수행했다. 펩타이드 희석액과 용해액을 1:1 부피:부피로 혼합하고 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다.

도 165. LgTrip 변이체는 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에서 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포를 유도 배지(100 ug/ml 암피실린 및 0.1% 람노스 w/v가 포함된 LB)로 20배 희석하고 진탕하면서 25℃에서 20시간 유도했다. 각 유도액 20 마이크로리터를 40 ul 용해 완충액(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에 희석하고 실온에서 15분 동안 용해시켰다. 용해액을 1X TBS + 0.01% BSA로 1,000배 희석했다. 각 샘플 50 마이크로리터를 PCR 플레이트로 옮기고 열순환기에서 80℃에서 1.5시간 동안 인큐베이션했다. 대조군을 얼음 위에서 인큐베이션했다. 샘플을 실온으로 평형화하고 1X TBS + 0.01% BSA로 1:100 희석했다. 25 마이크로리터의 각 샘플을 검정 플레이트로 옮기고 TBS + 0.01% BSA + 20x 희석된 생세포 기질 중 400 nM pep788(서열번호 414) 25 ul와 혼합했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다.

도 166. LgTrip 변이체는 Promega MagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조사의 프로토콜에 따라 사용하여 정제하고 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep289에서 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분취했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 1:1 부피:부피 비율로 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따랐지만 포화 SmTrip9(25 uM) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다.

도 167. LgTrip 변이체는 Promega MagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 정제하고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep289에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분취했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 1:1 부피:부피 비율로 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따랐으나, 포화 SmTrip9(25 uM) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다.

도 168. LgTrip 변이체는 Promega MagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 정제하고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep289에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분취했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 1:1 부피:부피 비율로 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따랐으나, 포화 SmTrip9(12.5 uM) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다.

도 169. MagneHis 정제된 LgTrip 변이체는 TBS+0.01% BSA에 20nM로 희석했다. 3반복으로, 각 샘플의 100 μl 분취량을 200 μl의 박벽 PCR 튜브에 로딩했다. 샘플을 열 순환기에서 70℃로 인큐베이션했다. 샘플을 다양한 시점에서 제거하고 실온으로 평형화시켰다. 샘플을 TBS + 0.01% BSA에 0.2 nM(495 μl 중 5 μl)로 희석했다. 25 μl의 각각 희석된 샘플을 25 μl의 TBS + 0.01% BSA + 20x 희석된 생세포 기질 푸리마진 + 400nM pep788(서열번호 414)과 조합했다. 샘플을 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다. 반감기는 비선형 회귀에 의해 계산했다.

도 170. FKBP_SmTrip9 변이체 및 FRB-SmTrip10의 배양액은 LB + 100 ug/ml 암피실린에서 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포를 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스 및 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에 1:20으로 희석했다. 배양액은 진탕하면서 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. PLB 검정 시약은 444 nM의 MagneHis 정제된 LgTrip 변이체, 90x 희석된 FRB-SmTrip10 배양액, +/- 35 nM 라파마이신으로 제조했다. 90 마이크로리터의 검정 시약을 96-웰 검정 플레이트의 각 웰에 첨가했다. FKBP_SmTrip9 배양액을 PLB에 1:10으로 희석하고 10ul를 검정 플레이트에 첨가했다. 샘플을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 50 uM 푸리마진을 함유하는 100 마이크로리터의 Nano-Glo를 검정 플레이트 웰에 첨가하고, 5분 후에 GloMax® 광도계에서 발광을 판독했다.

도 171. FKBP_SmTrip9 변이체 및 FRB-SmTrip10의 배양액은 LB + 100 ug/ml 암피실린에서 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포를 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스 및 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에 1:20으로 희석했다. 배양액은

진탕하면서 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. PLB 검정 시약은 444 nM의 MagneHis 정제된 LgTrip 변이체, 90x 희석된 FRB-SmTrip10 배양액, +/- 35 nM 라파마이신으로 제조했다. 90 마이크로리터의 검정 시약을 96-웰 검정 플레이트의 각 웰에 첨가했다. FKBP_SmTrip9 배양액을 PLB에 1:10으로 희석하고 10ul를 검정 플레이트에 첨가했다. 샘플을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 50 uM 푸리마진을 함유하는 100 마이크로리터의 Nano-Glo를 검정 플레이트 웰에 첨가하고, 5분 후에 GloMax® 광도계에서 발광을 판독했다.

도 172. LgTrip 변이체는 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에서 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포는 유도 배지(100 ug/ml 암피실린 및 0.1% 람노스 w/v가 포함된 LB)로 20배 희석하고 진탕하면서 25℃에서 20시간 유도했다. 각 유도액 20 마이크로리터를 40 ul 용해 완충액(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에 희석하고 실온에서 15분 동안 용해시켰다. 용해액은 1X TBS + 0.01% BSA에 1,000배 희석했다. 50 마이크로리터의 각 샘플을 PCR 플레이트로 옮기고 열순환기에서 70℃에서 1.5시간 동안 인큐베이션했다. 대조군은 얼음 상에서 인큐베이션했다. 샘플을 실온으로 평형화하고 1X TBS + 0.01% BSA로 1:100 희석했다. 25 마이크로리터의 각 샘플을 검정 플레이트로 옮기고 TBS + 0.01% BSA + 20x 희석된 생세포 푸리마진 기질 중 25 ul의 400nM pep788(서열번호 414)과 혼합했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다.

도 173. LgTrip 변이체는 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에서 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포는 유도 배지(100 ug/ml 암피실린 및 0.1% 람노스 w/v가 포함된 LB)로 20배 희석하고 진탕하면서 25℃에서 20시간 유도했다. 각 유도액 20 마이크로리터를 40 ul 용해 완충액(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에 희석하고 실온에서 15분 동안 용해시켰다. 용해액은 1X TBS + 0.01% BSA에 1,000배 희석했다. 50 마이크로리터의 각 샘플을 PCR 플레이트로 옮기고, Veritas 열순환기에서 2가지 온도 구배, 즉 75 내지 100℃에서 10분 또는 50 내지 75℃에서 1.5시간 동안 인큐베이션했다. 대조군은 얼음 상에서 인큐베이션했다. 샘플을 실온으로 평형화하고 1X TBS + 0.01% BSA로 1:100 희석했다. 25 마이크로리터의 각 샘플을 검정 플레이트로 옮기고 TBS + 0.01% BSA + 20x 희석된 생세포 푸리마진 기질 중 400nM pep788(서열번호 414) 25 ul와 혼합했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다.

도 174. MagneHis 정제된 LgTrip 변이체는 TBS+0.01% BSA에 20 nM로 희석했다. 3반복으로, 각 샘플의 100 μl 분취량을 200 μl의 박벽 PCR 튜브에 로딩했다. 샘플을 열 순환기에서 70℃로 인큐베이션했다. 샘플을 다양한 시점에서 제거하고 실온으로 평형화시켰다. 샘플을 TBS + 0.01% BSA에 0.2 nM(495 μl 중 5 μl)로 희석했다. 25 μl의 각각 희석된 샘플을 25 μl의 TBS + 0.01% BSA + 20x 희석된 생세포 기질 푸리마진 + 400nM pep788(서열번호 414)과 조합했다. 샘플을 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다.

도 175. LgTrip 변이체는 Promega MagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 정제하고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep289에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분취했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 1:1 부피:부피 비율로 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따랐으나, 포화 SmTrip9(12.5 uM) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다.

도 176. LgTrip 변이체는 Promega MagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 정제하고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep289에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분취했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 1:1 부피:부피 비율로 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따랐으나, 포화 SmTrip9(12.5 uM) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다.

도 177. LgTrip 변이체는 Promega MagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 정제하고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep289에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분취했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 1:1 부피:부피 비율로 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따랐으나, 포화 SmTrip9(12.5 uM) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다.

도 178. LgTrip 변이체는 Promega MagnaHisMagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 정제하고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep289에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에

3반복으로 분취했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 1:1 부피:부피 비율로 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따랐으나, 포화 SmTrip9(25 uM) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다.

도 179. LgTrip 변이체는 Promega MagnaHisMagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 정제하고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep289에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분취했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 1:1 부피:부피 비율로 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따랐으나, 포화 SmTrip9(20x Kd) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다.

도 180. LgTrip 변이체는 Promega MagnaHisMagnaHis™ 단백질 정제 시스템을 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 정제하고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep289에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분취했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 1:1 부피:부피 비율로 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따랐으나, 포화 SmTrip9(20x Kd) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다.

도 181. LgTrip 변이체 배양액은 LB + 100 ug/ml 암피실린에서 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포를 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스 및 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에 1:20으로 희석하고, 진탕하면서 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. 세포를 PLB 검정 시약(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에 1000x 희석하고 20분 동안 용해시켰다. SmTrip9 pep840의 5배 연속 희석은 Nano-Glo + 50 uM 푸리마진 + 25 uM pep289에서 수행하고 LgTrip 용해액과 1:1 부피:부피로 혼합했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 GloMax® 광도계에서 판독했다.

도 182. LgTrip 변이체는 Promega MagnaHisMagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 정제하고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep289에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분취했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 1:1 부피:부피 비율로 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따랐으나, 포화 SmTrip9(25 uM) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다.

도 183. MagneHis 정제된 LgTrip 변이체는 TBS + 0.01% BSA에 20 nM로 희석했다. 3반복으로, 각 샘플의 100 μl 분취량을 200 μl의 박벽 PCR 튜브에 로딩했다. 샘플을 열 순환기에서 70℃로 인큐베이션했다. 샘플을 다양한 시점에서 제거하고 실온으로 평형화시켰다. 샘플을 TBS + 0.01% BSA에 0.2 nM(495 μl 중 5 μl)로 희석했다. 25 μl의 각각 희석된 샘플을 25 μl의 TBS + 0.01% BSA + 20x 희석된 생세포 기질 푸리마진 + 200nM pep900(서열번호 907)과 조합했다. 샘플을 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다. 반감기는 비선형 회귀로 계산했다.

도 184. FKBP_SmTrip9 변이체 및 FRB-SmTrip10의 배양액은 LB + 100 ug/ml 암피실린에서 37℃ 하에 밤새 성장시켰다. 세포는 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스, 및 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에 1:20으로 희석했다. 배양액은 진탕하면서 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. PLB 검정 시약은 444 nM의 MagneHis 정제된 LgTrip 변이체, 90x 희석된 FRB-SmTrip10 배양액, +/- 35 nM 라파마이신으로 제조했다. 90 마이크로리터의 검정 시약을 96-웰 검정 플레이트의 각 웰에 첨가했다. FKBP_SmTrip9 배양액을 PLB에 1:10으로 희석하고 10 ul를 검정 플레이트에 첨가했다. 샘플을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 50 uM 푸리마진을 함유하는 Nano-Glo를 100 마이크로리터로 검정 플레이트 웰에 첨가하고, 5분 후에 GloMax에서 발광을 판독했다.

도 185. LgTrip 변이체는 LB + 100 ug/ml 암피실린에서 37℃ 하에 밤새 성장시켰다. 세포는 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스, 및 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에 1:20으로 희석하고, 진탕 하에 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. 세포를 0.3x PLB 검정 시약에서 5000x 연속 희석하고 20분 동안 용해시켰다. 포화 pep289에 의한 디펩타이드 pep788, pep900 또는 SmTrip9 pep840의 5배 연속 희석은 Nano-Glo + 50 uM 푸리마진으로 수행하고 LgTrip 변이체 용해액과 1:1 부피:부피로 혼합했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 GloMax® 광도계에서 판독했다. Bmax는 비선형 회귀로 계산했다.

도 186. LgTrip 변이체는 2ml TBS + 0.01% BSA에 20 nM로 희석했고, 각 샘플 100 ul는 96웰 PCR 플레이트(2개 플레이트)의 이반복 줄에 분취했다. 플레이트를 Veritas 열순환기에서 고온(75-100℃) 또는 저온(50-75℃) 온도

구배에서 3시간 동안 인큐베이션했다. 샘플을 70℃에 놓고, 그 다음 분취량을 다양한 시점에서 RT로 옮겼다. 샘플을 RT로 평형화했다. 각 시점의 샘플을 피펫으로 혼합한 다음, TBS + 0.01% BSA(495 ul에 5ul)에 1:100으로 희석했다. 각 샘플 25ul를 흰색 검정 플레이트에 분취하고 TBS + 0.01% BSA + 20x 희석 LCS 중 200nM pep788 또는 pep900 25ul를 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 발광을 판독했다.

도 187. FKBP_SmTrip9 변이체 및 FRB-SmTrip10의 배양액은 LB + 100 ug/ml 암피실린에서 37℃ 하에 밤새 성장시켰다. 세포는 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스, 및 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에 1:20으로 희석했다. 배양액은 진탕하면서 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. PLB 검정 시약은 444 nM의 MagneHis 정제된 LgTrip 변이체, 90x 희석된 FRB-SmTrip10 배양액, 및 +/- 35 nM 라파마이신으로 제조했다. 90 마이크로리터의 검정 시약을 96-웰 검정 플레이트의 각 웰에 첨가했다. FKBP_SmTrip9 배양액은 PLB에 1:10으로 희석하고 10 ul를 검정 플레이트에 첨가했다. 샘플을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 50 uM 푸리마진을 함유하는 Nano-Glo를 100 마이크로리터로 검정 플레이트 웰에 첨가하고, 5분 후에 GloMax® 광도계에서 발광을 판독했다.

도 188. LgTrip 3546은 OptiMEM+10% FBS에 1nM로 희석했다. 가닥 9 펩타이드 521 및 693의 12μM 용액을 OptiMem+10% FBS에 제조했다. 각 가닥 9 희석액을 사용하여 20μM에서 시작하는 각 가닥 10 펩타이드의 3배 희석 시리즈를 제조했다. (pep86=HiBiT, pep289=VS HiBiT, pep691=HiBiT RR, pep692=VSHiBiT RR). 각 희석 시리즈 90μl를 흰색 검정 플레이트로 옮긴 다음, LgTrip 3546의 1μM 스톡 10μl를 첨가했다. 플레이트를 30분 동안 600RPM로 설정된 궤도 진탕기에 놓았다. 10mM DTT와 50uM 푸리마진으로 이루어진 OptiMEM + 10% FBS의 검출 시약을 준비하고 11μl를 샘플에 첨가했다. 플레이트를 궤도 진탕기에 놓고 실온에서 5분 동안 혼합했다. 플레이트는 GloMax® Multi+ 광도계에서 판독했다. Kd 및 Bmax는 GraphPad Prism 1부위 특이적 결합을 사용하여 계산했다.

도 189. 단백질 정제. 각 샘플에 대한 배양액은 LB + 30 ug/ml KAN 중의 단리된 콜로니로부터 시작하여, 37℃에서 20시간 동안 성장시켰다. 배양액은 30 ug/ml KAN, 0.1% 람노스 및 0.15% 글루코스가 보충된 LB에 1:100(50 ml 중 500 ul)으로 희석했다. 배양액을 25℃에서 20시간 동안 성장시켰다. 세포를 회전시키고 9ml 100mM HEPES pH 7.5 + 1ml FastBreak 용해 완충액 + 200ul RQ DNAse I에 재현탁시키고 궤도 혼합기에 4℃에서 30분 동안 두었다(총 용해액의 분취량을 보관했다). 각 샘플을 회전시켜(7000RPM 15분) 용해액을 제거하고 MagneHis™ 정제 시스템(Promega V8550)을 사용하여 단백질을 정제했다. 1ml의 MagneHis™ 자성 수지를 각각 청징화된 용해액에 첨가하고 10분 동안 궤도 혼합기에 두었다. 각 샘플을 세척 완충액으로 3회 세척한 후 용출 완충액 500 ul를 2회 사용하여 샘플을 회수했다. 샘플은 2시간 동안 10,000 MWCO 투석 단위(Thermo 88404)를 사용하여 1X TBS로 투석했다.

도 190. NanoLuc(ATG-462)와 단량체 LgBiT-SmBiT 단백질의 발광 비교. 정제된 단백질을 TBS + 0.01% BSA에 0.2 nM로 희석했다. 각 샘플 50 ul를 Nano-Glo® 완충액(N113, N112) 중 50 uM Fz 50 ul와 조합하고, 기질 첨가 3분 후에 GMM+ 광도계에서 발광을 측정했다. NanoLuc은 단량체 작제물에 비해 약 2배 더 밝았다.

도 191. Km 결정. 정제된 단백질을 TBS + 0.01% BSA에 0.2 nM로 희석했다. 50 uM(2ml 중 40 ul)에서 시작하는 Nano-Glo® 완충액에 Fz의 2배 희석 시리즈를 제조한 다음 1 ml 대 1 ml로 희석한다. 50 ul의 각 샘플을 이반복으로 50 ul의 적정 시리즈와 합하고, RT에서 3분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 발광을 판독한다.

도 192. NanoLuc(ATG-462)와 비교한 단량체 LgBiT-SmBiT 단백질의 안정성. 각 샘플을 TBS + 0.01% BSA에서 2nM로 희석하고, 96웰 PCR 플레이트의 다수 웰에 분취하고, 온도 구배를 사용하여 30분 동안 열순환기 세트에 두었다. 30분 인큐베이션 후, 5 ul의 각 샘플을 45 ul의 TBS + 0.01% BSA와 조합하고, Nano-Glo® 완충액에 희석된 Fz 50 ul를 첨가하고, 3분 동안 인큐베이션하고, GMM+ 광도계에서 발광을 측정했다. 온도 구배 A: 54°, 57°, 60°, 63°, 66° 및 70℃. 온도 구배 B: 55°, 60°, 65°, 70°, 75° 및 80℃. 온도 구배 C: 65°, 70°, 75°, 80°, 85° 및 90℃.

도 193. 열안정성 비교. 각 샘플을 TBS + 0.01% BSA에 2nM로 희석하고, 2개의 96-웰 PCR 플레이트의 다수 웰에 분취하고, 열순환기 세트에 온도 구배를 사용하여 30분 동안 두었다. (75°, 80°, 85°, 90°, 95° 및 100℃). 30분 인큐베이션 후, 각 샘플 5 ul를 TBS + 0.01% BSA 45 ul와 조합하고, Nano-Glo® 완충액에 희석된 Fz 50 ul를 첨가하고, 3분 동안 인큐베이션하고, GMM+ 광도계에서 발광을 판독했다. 위치 159G는 159S에 비해 향상된 안정성을 제공한다.

도 194. NanoLuc를 사용한 LgBiT-SmBiT 변이체의 안정성 비교. 샘플을 2 nM로 희석하고, 96-웰 PCR 플레이트의 웰에 분취하고, 60℃로 설정된 열순환기에 두었다. 다양한 시점에서 분취량을 제거하고 얼음 위에 두었다. 모든

샘플을 인큐베이션한 후, 샘플을 RT로 평형화시키고, 각 샘플 5 ul를 TBS + 0.01% BSA 45 ul와 조합했다. 50 ul의 Nano-Glo® 완충액 + 50 uM Fz를 첨가하고, 플레이트를 3분 동안 인큐베이션한 후, GMM+ 광도계에서 발광을 측정했다. 60℃ 안정성 곡선은 LgBiT-SmBiT가 NanoLuc에 비해 약간 더 안정적이고 LgBiT-HiBiT가 NanoLuc에 비해 훨씬 더 안정적인 온도 구배 곡선과 일치한다.

도 195. 승온에서 단량체 LgBiT-SmBiT의 안정성. 샘플을 TBS + 0.01% BSA에 200 nM로 희석한 다음, 0.2 nM(4 ml 중 4 ul)로 추가로 희석했다. ATG-462 또는 ATG-3564 50 ul를 박벽 PCR 트레이의 웰에 50 ul의 Nano-Glo® 완충액 + 50uM Fz 또는 50 ul의 TBS + 0.01% BSA + 20 uM Fz와 조합하고, 트레이를 55°, 60°, 65°, 70°, 75° 및 80℃ 구배의 Veritas 열순환기 세트에 두었다. 다양한 시점에서 샘플을 제거하고 GMM+ 광도계에서 발광을 측정했다.

도 196. 승온에서 30분 동안 단량체 LgBiT-SmBiT의 안정성. 샘플을 TBS + 0.01% BSA에 200 nM로 희석한 다음, 0.2 nM(4 ml 중 4 ul)으로 추가로 희석했다. ATG-462 또는 ATG-3564 50 ul를 50 ul의 Nano-Glo® 완충액 + 50 uM Fz 또는 50 ul 의 TBS + 0.01% BSA + 20 uM Fz와 박벽 PCR 트레이의 웰에서 조합하고, 트레이를 55°, 60°, 65°, 70°, 75° 및 80℃ 구배의 Veritas 열순환기 세트에 두었다. 30분째에 발광을 측정했다.

도 197. 정제된 NanoLuc® 돌연변이체에 대한 Km 및 Vmax 측정. 정제된 단백질을 TBS + 0.01% BSA에 0.2 nM로 희석했다. Nano-Glo® 완충액 중 Fz의 2배 희석 시리즈는 50 uM(2 ml에 40 ul)에서 시작하고 그 다음 1 ml 대 1 ml로 희석한다. 이반복으로 50 ul의 각 샘플을 50 ul의 적정 시리즈와 조합하고 실온에서 3분 동안 인큐베이션하고, GMM+ 광도계에서 발광을 판독했다.

도 198. 열적 도전.

도 199. 안정적인 변이체를 이용한 열적 도전. 각 샘플을 TBS + 0.01% BSA에서 2 nM로 희석하고, 2개의 96-웰 PCR 플레이트의 다수 웰에 분취하고, 온도 구배를 사용하여 열순환기 세트에 30분 동안 두었다. (70°, 75°, 80°, 85°, 90° 및 95℃). 30분 인큐베이션 후, 5 ul의 각 샘플을 45 ul의 TBS + 0.01% BSA와 조합하고, Nano-Glo® 완충액에 희석된 Fz 50 ul를 첨가하고, 3분 동안 인큐베이션하고, GMM+ 광도계에서 발광을 측정했다.

도 200. 검출기 단백질을 이용한 pep521 및 pep 40의 비교. 각 단백질은 TBS + 0.01% BSA에서 20 nM로 희석했다. pep521 및 pep840의 3X 희석 시리즈는 20uM에서 시작하여 TBS + 0.01% BSA에 제조했다. 이반복으로, 각 효소 희석액 50 ul를 각 펩타이드 적정액 50 ul와 조합하고 예비평형화를 위해 진탕기에서 10분 동안 인큐베이션했다. 검정 완충액은 Nano-Glo 생세포 기질(LCS; Promega N205)를 TBS + 0.01% BSA에 30배 희석하여 제조했고, 100 ul을 각 웰에 첨가했고, 5분 동안 인큐베이션하고, GMM+ 광도계에서 발광을 측정했다. 배경 판독값은 펩타이드를 함유하지 않는 샘플로부터 수득했다.

도 201. 가닥 9 검출기 단백질과 pep840의 비교. 각 단백질은 TBS + 0.01% BSA에 200 nM로 희석했다. pep840의 3배 희석 시리즈는 0.5 uM에서 시작하여 TBS + 0.01% BSA에 제조했다. 4반복으로 각 효소 희석액 50 ul를 각 펩타이드 적정액 50 ul와 조합하고 예비평형화를 위해 진탕기에서 10분 동안 인큐베이션했다. Nano-Glo LCS(Promega N205)를 TBS + 0.01% BSA에 30배 희석하여 검정 완충액을 제조하고, 각 웰에 100 ul를 첨가하고, 5분 동안 인큐베이션하고, GMM+ 광도계에서 발광을 측정했다. 펩타이드가 함유되지 않은 샘플에서 배경 판독값을 수득했다.

도 202. 테스트 링커 시리즈. 각 샘플의 밤샘 배양액은 LB + 100 ug/ml amp에 제조했다. 다음 날, 배양액을 LB + 0.1% 람노스 + 100 ug/ml amp에 1:20(3 ml에 150 ul)으로 희석하고, 37℃에서 4시간 동안 성장시킨 다음, PLB 용해 완충액(0.3X 수동 용해 완충액(Promega) + 25mM HEPES pH 7.5)(4.5 ml의 PLB 용해 완충액에 500 ul의 용해액)으로 용해시켰다. 검정하기 위해, 용해액을 TBS + 0.01% BSA에 1:100으로 희석했다. 10 nM에서 시작하는 가닥 9(pep840)의 3X 희석 시리즈를 제조하고, 50 ul를 각 샘플의 희석된 용해액 50 ul와 혼합하고, 600rpm으로 설정된 궤도 진탕기에서 RT 하에 20분 동안 인큐베이션했다. 100 ul의 NanoGlo® 완충액 + 50 uM 푸리마진(N113)을 첨가했고, GMM+ 광도계에서 발광을 측정했다. ATG-5485, 5AA 링커를 제외한, 각 클론은 ATG-4992와 유사한 RLU 값을 생성했다.

도 203. 링커 비교: 8GS(ATG-4992) 대 11GS(ATG-5490). ATG-4992 및 ATG-5490을 MagneHis™ 정제 시스템을 사용하여 정제하고 CO_2 독립 배지 + 10% FBS에 100 nM로 희석했다. 10 nM로 시작하여 Nano-Glo® 완충액 + 50 uM 푸리마진에 pept840의 3배 연속 희석액을 제조했다. 50 ul의 각 효소 희석액을 50 ul의 펩타이드 적정액과 함께 4반복으로 조합했다. GMM+ 광도계에서 시간 경과에 따라 발광을 측정했다. 플로팅된 데이터는 50분 동안의 동역

학 판독값에서 유래된 것이다. ATG-5490은 ATG-4992에 비해 약 2배 더 높은 신호를 보였다.

도 204. ATG-4992 및 ATG-5490의 돌연변이체의 Kd. LB+100 ug/ml amp에서 각 샘플의 밤샘 배양액을 준비했다. 다음 날, 배양액을 LB + 0.1% 람노스 + 100 ug/ml amp에 1:20(3ml 중 150ul)으로 희석하고, 37℃에서 4시간 동안 성장시키고, PLB 용해 완충액(4.5ml의 PLB 용액 완충액에 용해액 500 ul)으로 용해시켰다. 검정하기 위해, 용해액을 TBS + 0.01% BSA에 1:100 희석했다. 40 uM에서 시작하는 가닥 9(pep840)의 3X 희석 시리즈를 준비하고, 50 ul을 각 샘플의 희석 용해액 50 ul와 조합하고, 600rpm으로 설정된 궤도 진탕기에서 RT 하에 20분 동안 인큐베이션했다. 100 ul의 Nano-Glo® 완충액 + 50uM 푸리마진(N113)을 첨가하고, GMM+ 광도계에서 발광을 측정했다.

도 205. ATG-4992와 ATG-5490의 돌연변이체 비교. 단백질을 정제하고(MagneHis™ Purification System, Promega), CO_2 독립 배지 + 10% FBS에 100 nM로 희석했다. 2nM로 시작하는 pep840을 가지고 3배 희석 시리즈를 Nano-Glo® 완충액 + 50uM 푸리마진에 제조했다. 50ul의 각 효소 희석액을 푸리마진/NanoGlo 용액 중 각 펩타이드 적정액 50 ul와 3반복으로 조합했다. 5분마다 발광을 측정했다. 데이터는 60분 시점부터 플로팅한다. 클론 ATG-5515 및 ATG-5517은 계산된 Kd 값이 더 낮았고 pep840과 쌍을 이룰 때 더 높은 RLU 값을 보여주었고 약간 더 높은 신호 대 배경을 보여주었다.

도 206. 생화학적 분석. 샘플을 MagneHis™ 단백질 정제 시스템(Promega V8500)을 사용하여 정제하고 TBS + 0.01% BSA에 0.2 nM로 희석했다. VS-HiBiT 펩타이드(pep289)의 3X 희석 시리즈는 TBS + 0.01% 터지톨에 제조했다. 400 nM에서 시작하는 하나의 시리즈를 제조했고 다른 시리즈는 20 uM에서 시작했다. 희석된 각 효소(0.2 nM) 50 ul를 각 펩타이드 적정액 50 ul와 조합하고 진탕기에서 10분 동안 인큐베이션했다. TBS + 0.01% BSA에 250배 희석된 Fz 100 ul를 첨가했고, 플레이트를 진탕기에 5분 동안 두었고, GMM+ 광도계에서 발광을 측정했다. Kd 및 Bmax는 GraphPad 프리즘 일 부위 특이적 결합 회귀를 사용하여 계산했다.

도 207. 다양한 pH에서의 활성. 정제된 효소의 각 샘플을 TBS + 0.01% BSA에 0.2 nM로 희석하고, 20 uM VS HiBiT(pep289)를 각 용액에 첨가하고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션했다. 각 pH 완충액 990 ul를 심부 웰 플레이트의 웰에 분취하고, 푸리마진(Promega, N113) 10 ul를 첨가하고, pH 완충액/푸리마진 용액 50 ul와 각 효소/펩타이드 희석액 50 ul를 첨가했다. 샘플을 실온에서 12분 동안 인큐베이션하고 GMM+ 광도계에서 발광을 측정했다. 데이터는 pH 8.49 샘플에 대해 정규화했다.

도 208. ATG-5823, ATG-5824, ATG-5825 및 ATG-5146(pep 263)의 생화학적 비교. MageHis™ 정제 시스템(Promega)을 사용하여 단백질(ATG-5823, ATG-5824 및 ATG-5825)을 정제했다. ATG-5146은 니켈 세파로스(Nickel Sepharose) 컬럼을 구비한 AKTA를 사용하여 정제했다. 정제된 단백질은 먼저 TBS + 0.01% BSA에 200 nM로 희석한 다음, TBS + 0.01% BSA에 0.2nM로 추가로 희석했다. 100nM에서 시작하여 pep263의 3배 희석 시리즈는 TBS + 0.01% BSA + 0.02% 터지톨에서 제조했다. 50 ul의 각 효소를 50 ul의 펩타이드 희석 시리즈와 조합했다. 샘플을 궤도 진탕기(600RPM)에서 10분 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 100ul의 LCS(N205 Promega)를 TBS + 0.01% BSA에 1:30으로 희석하고 각 샘플에 첨가했다. 샘플을 실온에서 3분 동안 인큐베이션한 후, 발광을 측정했고 GloMaxMulti+에서 발광을 측정했다.

도 209. pep86을 이용한 ATG-5826 및 ATG-5827의 생화학적 비교. 단백질은 MagneHis™ 정제 시스템(Promega V8500)을 사용하여 정제했다. 정제된 단백질을 먼저 TBS + 0.01% BSA에 200 nM로 희석한 다음, TBS + 0.01% BSA에 0.2nM로 추가로 희석했다. TBS + 0.01% BSA + 0.02% 터지톨에서 1 uM 및 100 nM로 시작하는 2가지 2배 적정 시리즈의 pep86을 제조했다. 50 ul의 ATG-5826 및 ATG-5827을 1 uM에서 시작하는 50 ul의 펩타이드 희석 시리즈와 조합했다. 50 ul의 LgBiT 단백질(Promega N401C)을 100 nM에서 시작하는 펩타이드 적정 시리즈와 조합했다. 샘플을 궤도 진탕기(600RPM)에서 10분 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 100 ul의 LCS(N205 Promega)를 TBS + 0.01% BSA에 1:30으로 희석하여 각 샘플에 첨가했다. 샘플을 실온에서 3분 동안 인큐베이션한 후, 발광을 측정했고, GloMaxMulti+에서 발광을 측정했다.

도 210. pep114를 이용한 ATG-5826 및 ATG-5827의 생화학적 비교. 단백질은 MagneHis™ 정제 시스템(Promega V8500)을 사용하여 정제했다. 정제된 단백질을 먼저 TBS + 0.01% BSA에 200 nM로 희석한 다음, TBS + 0.01% BSA에 0.2nM로 추가로 희석했다. TBS + 0.01% BSA + 0.02% 터지톨에서 1 mM로 시작하는 2가지 2배 적정 시리즈의 pep114를 제조했다. 50 ul의 ATG-5826, ATG-5827 및 LgBiT 단백질(Promega N401C)을 펩타이드 적정 시리즈와 조합했다. 샘플을 궤도 진탕기(600RPM)에서 30분 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 100 ul의 LCS(N205 Promega)를 TBS + 0.01% BSA에 1:30으로 희석하여 각 샘플에 첨가했다. 샘플을 실온에서 3분 동안 인큐베이션한

후, 발광을 측정했고, GloMaxMulti+에서 발광을 측정했다.

도 211. SDS PAGE 분석. 각 단백질은 TBS+1X SDS 로딩 염료 중에 0.1 ug/ml로 희석했다. 샘플은 70℃로 5분 동안 가열했고, 그 후, 3 ul를 SDS PAGE 겔에 로딩했다.

도 212. SARS-COV-2 검출을 위한 예시적인 검정 형식.

도 213. 반응성 펩타이드를 스크리닝하는 데 사용된 예시적인 시약. SulfoSE는 표적 단백질 상의 리신과 반응하며, PEG6 링커 및 피리디늄 설폰산(PSA)은 용해도를 제공하고, PSA는 표지 밀도를 측정하는 데 사용할 수 있는 UV 시그니처를 가지고 있다.

도 214. SARS-COV-2 검출을 위한 대안적 표지화 전략의 항체 적정 급등(spike-in).

도 215. 정제된 SARS-CoV-2 뉴클레오캡시드 항원 검출.

도 216. 수동식 검정에서 동결건조된 항원 검정에 의해 테스트된 샘플. 환자의 비강 면봉을 시약 튜브에 넣어 튜브 바닥의 호일 밀봉을 파괴했다. 완충액이 들어있는 시약 캡을 샘플이 들어 있는 시약 튜브 위에 놓고 잠근다. 완충액 캡슐을 깨서 방출시킨 다음, 흔들었다. 시약 튜브를 수동식 광도계에 삽입하고 샘플을 분석했다.

도 217. 플루오로-Fz를 갖는 단량체 NanoBiT. 테스트할 각 효소를 TBS + 0.01% BSA에 희석했다. FZ(N205) 또는 JRW-1677 중 어느 하나에 의한 적정 시리즈는 TBS(20 uM에서 시작) 또는 NanoGlo(25 uM에서 시작)로 제조했다. 각 기질을 TBS + 0.01% BSA 또는 Nano-Glo® 완충액(Promega N112)으로 연속 희석했다. 각 효소 희석액 50 ul를 각 기질 적정액 50 ul와 조합하고, 3분 동안 인큐베이션한 후, GMM+ 광도계에서 발광을 측정했다. Fz 및 JRW-1667에 대한 동역학 매개변수를 계산했다. 기질을 희석할 때 TBS를 사용한 단량체 NanoBiT 작제물과 비교하여, NanoLuc(ATG-462)는 Fz 및 JRW-1667 모두에 의해 더 높은 RLU 값을 생성했다(약 10 내지 20배). NanoLuc 및 단량체 작제물은 Fz/NanoGlo 완충액에 대해 유사한 RLU 값을 나타내었지만 NanoLuc 단독은 JRW-1667에 의해 개선된 발광을 나타내었다. 단량체 NanoBiT 작제물은 Fz 및 JRW-1667 둘 모두에 의해 더 낮은 RLU 값을 나타내었지만, 두 완충액 및 두 기질에서 RLU 값은 유사했다. Km 값은 NanoGlo에 비해 TBS + 0.01% BSA에서 더 낮지만, 일반적으로 Km 값은 테스트된 모든 조건에 대해 더 낮은 계산된 Km을 나타낸 ATG-3562(단량체 LgBiT-SmBiT)를 제외한 각 조건에서 유사했다.

도 218. HaloTag-LgBiT* - 포유동물 세포 발현 및 형광 이미지화. HeLa 세포에서 HaloTag-LgBiT*의 면역형광 이미지는 세포내 편재적인 분포를 보여주었다. 왼쪽: 적색 채널 단독, 중간: 청색 채널 단독, 오른쪽: 중첩.

도 219. 핵 센서 - 포유동물 세포 발현 및 형광 이미지화. HeLa 세포에 있는 핵 센서의 면역형광 이미지는 핵 국재화를 보여주었다. 왼쪽: 적색 채널 단독, 중간: 청색 채널 단독, 오른쪽: 중첩.

도 220. 미토콘드리아 센서 - 포유동물 세포 발현 및 형광 이미지화. HeLa 세포에서 미토콘드리아 센서의 면역형광 이미지는 미토콘드리아 매트릭스 중의 국재화를 보여주었다. DNA는 청색으로 염색된다. 왼쪽: 적색 채널 단독, 중간: 녹색 채널 단독, 오른쪽: 중첩.

도 221. ER 센서 - 포유동물 세포 발현 및 형광 이미지화. Hela 세포에 있는 소포체 센서(ER)의 면역형광 이미지는 ER 국재화를 보여주었다. DNA는 청색으로 염색된다. 왼쪽: 녹색 채널 단독; 중간: 적색 채널 단독; 오른쪽: 중첩.

도 222. 골지 센서 - 포유동물 세포 발현 및 형광 이미지화. Hela 세포에 있는 골지 센서의 면역형광 이미지는 골지 국재화를 보여주었다. 골지-GFP 마커는 시스-골지만을 염색했다. 본 발명자들의 골지체 센서의 일부는 골지-GFP 마커와 공동국재화되지 않았고, 이는 골지 센서가 시스 골지 및 트랜스 골지 둘 모두로 존재할 수 있음을 시사한다. DNA는 청색으로 염색된다. 왼쪽: 적색 채널 단독; 중간: 녹색 채널 단독, 오른쪽: 중첩.

도 223. 리소좀 센서 - 포유동물 세포 발현 및 형광 이미지화. HeLa 세포에 있는 리소좀 센서의 면역형광 이미지는 리소좀으로의 국재화를 보여주었다. DNA는 청색으로 염색된다. 왼쪽: 적색 채널 단독, 중간: 녹색 채널 단독, 오른쪽: 중첩.

도 224. 막 센서 - 포유동물 세포 발현 및 형광 이미지화. HeLa 세포에 있는 막 센서의 면역형광 이미지는 원형질막으로의 국재화를 보여주었다. DNA는 청색으로 염색된다. 왼쪽: 적색 채널 단독, 중간: 녹색 채널 단독, 오른쪽: 중첩.

도 225. 막 센서 - 포유동물 세포 발현 및 발광 검정. PMA 자극 하에서 PKCα의 전위. PKCα-HiBiT 클론(HeL

a)은 막 센서에 의해 일시적으로 형질감염되었다. 형질감염된 세포는 포르볼-12-미리스테이트-13 아세테이트(PMA)로 처리했고 동역학적으로 측정했다. 3개의 막 센서는 전부 유사한 EC_{50}을 초래했고, 이는 HiBiT에 대한 LgBiT 변이체의 친화도가 PKCα의 전위 이벤트에 영향을 미치지 않음을 시사한다.

도 226. 막/HaloTag-LgBiT 센서 - 포유동물 세포 발현 및 발광 검정. HiBiT-LgBiT* 복합체의 가역성. 증가된 PMA 농도는 더 많은 PKCα를 원형질막으로 모집하고, 더 많은 PKCα-HiBiT가 LgBiT* 막 센서를 상보성하므로 더 높은 발광 신호를 생성한다. 반대로, 시토졸에는 더 적은 PKCα가 축적하며; 따라서 HaloTag-LgBiT(시토졸 센서)와 쌍을 이루면 발광 신호가 감소한다.

도 227. PKCα의 전위 이벤트. PKCα 전위 이벤트의 동역학적 측정. 원형질막에 대한 PKCα의 축적은 막 센서와 쌍을 이룰 때 동역학적으로 측정될 수 있다. PMA 자극 하에서, PKCα는 t = 16분에 원형질막에 최대 축적에 도달한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0067] **정의**

[0068] 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본원에 기재된 실시양태의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 일부 바람직한 방법, 조성물, 장치 및 재료가 본원에 기재된다. 하지만, 본 재료 및 방법을 설명하기에 앞서, 본 발명은 본원에 설명된 특정 분자, 조성물, 방법론 또는 프로토콜에 제한되지 않는 것으로 이해되어야 하는데, 이는 이들이 일상적인 실험 및 최적화에 따라 달라질 수 있기 때문이다. 또한, 본원에 사용된 용어는 특정 버전 또는 실시양태만을 설명하기 위한 것이며, 본원에 설명된 실시양태의 범위를 제한하려는 의도가 아님을 이해해야 한다.

[0069] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 그러나, 상충되는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선한다. 따라서, 본원에 기술된 실시양태의 문맥에서는 다음 정의가 적용된다.

[0070] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 ("a", "an") 및 상기 ("the")는 문맥이 명백하게 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "펩타이드"에 대한 언급은 본 기술분야의 기술자에게 공지된 하나 이상의 펩타이드 및 이의 등가물 등에 대한 언급이다.

[0071] 본원에 사용된 용어 "및/또는"은 개별적으로 열거된 항목 중 임의의 것을 포함하는 열거된 항목의 임의의 조합 및 모든 조합을 포함한다. 예를 들어, "A, B 및/또는 C"는 A, B, C, AB, AC, BC 및 ABC를 포괄하며, 이들 각각은 "A, B 및/또는 C"라는 표현에 의해 별도로 설명된 것으로 고려되어야 한다.

[0072] 본원에 사용된 용어 "포함한다" 및 이의 언어적 변형은 추가 특징(들), 요소(들), 방법 단계(들) 등의 존재에 대한 배제없이, 인용된 특징(들), 요소(들), 방법 단계(들) 등의 존재를 나타낸다. 반대로, "이루어지는"이라는 용어 및 이의 언어적 변형은 인용된 특징(들), 요소(들), 방법 단계(들) 등의 존재를 나타내며, 일상적으로 연합된 불순물을 제외한, 인용되지 않은 임의의 특징(들), 요소(들), 방법 단계(들) 등을 배제한다. "본질적으로 이루어지는"이라는 문구는 인용된 특징(들), 요소(들), 방법 단계(들) 등 및 조성물, 시스템, 또는 방법의 기본 특성에 중대한 영향을 미치지 않는 임의의 부가적인 특징(들), 요소(들), 방법 단계(들) 등을 나타낸다. 본원의 많은 실시양태는 개방적인 "포함하는" 언어를 사용하여 설명된다. 이러한 실시양태는 다수의 폐쇄적인 "이루어지는" 및/또는 "본질적으로 이루어지는" 실시양태를 포괄하며, 이는 대안적으로 이러한 언어를 사용하여 청구되거나 설명될 수 있다.

[0073] 본원에 사용된 용어 "실질적으로"는 인용된 특성, 매개변수 및/또는 값이 반드시 정확하게 달성되어야 하는 것은 아니지만, 예를 들어, 본 기술분야에 공지된 허용 오차, 측정 오차, 측정 정확도 한계 및 기타 요인을 포함한 편차 또는 변이가 그 특성이 제공하고자 한 효과를 방해하지 않는 양으로 발생할 수 있음을 의미한다. 실질적으로 존재하지 않는 특성 또는 특징(예를 들어, 실질적으로 비발광성)은 잡음 이내이거나, 배경 아래이거나, 사용되는 검정의 검출 역량 미만이거나, 또는 유효 특성(예를 들어, 발광 단백질 또는 발광 복합체의 발광 강도)의 소량 분획(예를 들어, <1%, <0.1%, <0.01%, <0.001%, <0.00001%, <0.000001%, <0.0000001%)인 것일 수 있다.

[0074] 본원에 사용된 용어 "생물발광"은 효소, 단백질, 단백질 복합체 또는 기타 생체분자(예를 들어, 생물발광 복합체)에 의해 촉매되거나 이에 의해 가능해진 화학 반응에 의한 빛의 생성 및 방출을 의미한다. 전형적인 실시양

태에서, 생물발광 실체(entity)(예를 들어, 생물발광 단백질 또는 생물발광 복합체)에 대한 기질은 생물발광 실체에 의해 불안정한 형태로 전환되고; 기질은 이어서 빛을 방출한다.

[0075] 본원에 사용된 용어 "상보적"은 서로 혼성화, 이량체화 또는 그렇지 않으면 복합체를 형성할 수 있는 2개 이상의 구조적 요소(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드, 핵산, 소분자 등)의 특성을 지칭한다. 예를 들어, "상보적 펩타이드 및 폴리펩타이드"는 복합체를 형성하기 위해 합쳐질 수 있다. 상보적 요소는 복합물을 형성하기 위해(예를 들어, 상호작용 요소로부터), 예를 들어, 요소들을 상보성에 적절한 입체구조로 배치하기 위해, 요소들을 상보성에 적절한 근접성으로 배치하기 위해, 상보적 요소들을 공동국재화하기 위해, 상보성을 위한 상호작용 에너지를 낮추기 위해, 서로 불충분한 친화도를 극복하기 위해, 기타 등등을 위해 보조(촉진)를 필요로 할 수 있다.

[0076] 본원에 사용된 용어 "복합체"는 서로 직접 및/또는 간접 접촉하는 분자(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드 등)의 집합체 또는 응집체를 지칭한다. 일 측면에서, "접촉", 또는 보다 구체적으로 "직접 접촉"은 2개 이상의 분자가 충분히 가까워서 반데르발 힘, 수소 결합, 이온 및 소수성 상호작용 등과 같은 끌어당기는 비공유 상호작용이 분자의 상호작용을 지배한다는 것을 의미한다. 이러한 측면에서, 분자(예를 들어, 펩타이드 및 폴리펩타이드)의 복합체는 이 복합체가 열역학적으로 유리(예를 들어, 복합체의 구성 분자의 비응집 또는 비복합체화 상태와 비교하여)하도록 하는 검정 조건 하에 형성된다. 본원에 사용된 용어 "복합체"는 달리 기술되지 않는 한, 2개 이상의 분자(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 이들의 조합)의 집합체를 지칭한다.

[0077] 본원에 사용된 용어 "비발광"은 가시광선 스펙트럼(예를 들어, 기질의 존재 하에)에서 검출가능한 빛의 양을 방출하지 않는 특성을 나타내는 실체(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드, 복합체, 단백질 등)를 지칭한다. 예를 들어, 실체는 주어진 검정에서 검출가능한 발광을 나타내지 않는다면 비발광인 것으로서 지칭될 수 있다. 본원에 사용된, 용어 "비발광"은 "실질적으로 비발광"과 동의어이다. 일부 실시양태에서, 특정 검정에 대해 간섭 배경을 생성하지 않을 정도로 임의의 발광이 충분히 최소인 경우, 실체는 "비발광"인 것으로 간주한다.

[0078] 본원에 사용된 용어 "비발광 펩타이드" 및 "비발광 폴리펩타이드"는 실질적으로 발광을 나타내지 않거나(예를 들어, 기질의 존재 하에), 또는 표준 조건(예를 들어, 생리학적 조건, 검정 조건 등) 하에 전형적인 기기(예를 들어, 광도계 등)에 의한 유의적인 신호(예를 들어, 생물발광 복합체)와 비교했을 때, 잡음 미만인 양(예를 들어, 100배, 200배, 500배, $1x10^3$ 배, $1x10^4$ 배, $1x10^5$ 배, $1x10^6$ 배, $1x10^7$ 배 등)을 나타내는 펩타이드 및 폴리펩타이드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 이러한 비발광 펩타이드 및 폴리펩타이드는 본원에 기재된 기준에 따라 조립되어 생물발광 복합체를 형성한다.

[0079] 본원에 사용된 용어 "상호작용 요소"는 생물발광 복합체를 형성하기 위해 비발광 요소의 화합을 보조하거나 촉진하는 모이어티를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 한 쌍의 상호작용 요소(일명 "상호작용 쌍")는 한 쌍의 비발광 요소(예를 들어, 비발광 펩타이드)에 부착되고, 두 상호작용 요소 사이의 끌어당기는 상호작용은 생물발광 복합체의 형성을 촉진한다; 하지만, 본 발명은 이러한 메커니즘에 제한되는 것은 아니며, 메커니즘에 대한 이해가 본 발명을 실시하기 위해 요구되는 것은 아니다. 상호작용 요소는 임의의 적절한 메커니즘(예를 들어, 비발광 요소를 아주 근접하게 가져오는 것, 비발광 요소를 안정적인 상호작용에 적절한 입체구조로 배치하는 것, 복합체 형성을 위한 활성화 에너지를 감소시키는 것, 이들의 조합 등)에 의해 생물발광 복합체의 형성을 촉진할 수 있다. 상호작용 요소는 단백질, 폴리펩타이드, 펩타이드, 소분자, 보조인자, 핵산, 지질, 탄수화물, 항체 등일 수 있다. 상호작용 쌍은 2개의 동일한 상호작용 요소(즉, 동종쌍) 또는 2개의 상이한 상호작용 요소(즉, 이종쌍)로 만들어질 수 있다. 이종쌍의 경우, 상호작용 요소는 동일한 유형의 모이어티(예를 들어, 폴리펩타이드)이거나 2개의 상이한 유형의 모이어티(예를 들어, 폴리펩타이드 및 소분자)일 수 있다. 상호작용 쌍에 의한 복합체 형성이 연구되는 일부 실시양태에서, 상호작용 쌍은 "표적 쌍" 또는 "관심 쌍"으로 지칭될 수 있고, 개별 상호작용 요소는 "표적 요소"(예를 들어 "표적 펩타이드", "표적 폴리펩타이드" 등) 또는 "관심 요소"(예를 들어, "관심 펩타이드", "관심 폴리펩타이드" 등)로 지칭된다.

[0080] 본원에 사용된 용어 "저친화도"는 생리학적 또는 검정 조건보다 실질적으로 더 높은(예를 들어, 2배, 5배, 10배, 100배, 1000배 이상) 농도이거나, 또는 부착된 요소(예를 들어, 상호작용 요소)의 제2 복합체 형성으로부터 촉진되는 경우를 제외하고, 실체 사이에 유의적인 복합체 형성을 초래하기에는 너무 약한 2개 이상(예를 들어, 3개) 실체 간의 분자간 상호작용을 설명한다.

[0081] 본원에 사용된 용어 "고친화도"는 부착된 요소(예를 들어, 상호작용 요소)의 제2 복합체의 형성으로부터 촉진됨이 없이 생리학적 또는 검정 조건 하에 검출가능한 복합체 형성을 생성하기에 충분한 강도인 2개 이상(예를 들

어, 3개)의 실체 간의 분자간 상호작용을 설명한다.

[0082] 본원에 사용된 용어 "공동국재화 요소"는 비발광 요소의 공동국재화를 촉진하는 모이어티를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 비발광 요소의 세트는 비-발광 요소가 충분한 농도로 공동국재화될 때 복합체를 형성하기에 충분한 친화도를 갖는다. 이러한 실시양태에서, 공동국재화 요소의 세트(예를 들어, 쌍)(일명 "공동국재화 쌍")는 한 쌍의 비발광 요소(예를 들어, 비발광 펩타이드)에 부착되고, 2개의 공동국재화 요소의 공동국재화(예를 들어, 세포 구획내, 조직내, 용액내, 고체 매트릭스 지지체 상에 등)는 비발광 요소의 공동국재화를 촉진하여, 생물발광 복합체의 형성을 촉진한다; 하지만, 본 발명은 이러한 메커니즘에 제한되지 않으며, 메커니즘에 대한 이해가 본 발명을 실시하기 위해 필요한 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 발광 복합체로 자가조립되는 비발광 요소의 능력으로 인해, 공동국재화 요소는 복합체 형성을 촉진하기 위해 직접 상호작용할 필요는 없다. 공동국재화 요소는 단백질, 폴리펩타이드, 펩타이드, 소분자, 보조인자, 핵산, 지질, 탄수화물, 항체 등일 수 있다. 공동국재화 쌍은 2개의 동일한 공동국재화 요소(즉, 동종쌍) 또는 2개의 서로 다른 공동국재화 요소(즉, 이종쌍)으로 만들어질 수 있다. 이종쌍의 경우, 공동국재화 요소는 동일한 유형의 모이어티(예를 들어, 폴리펩타이드)이거나, 2개의 상이한 유형의 모이어티(예를 들어, 폴리펩타이드 및 소분자)일 수 있다. 공동국재화 쌍의 국재화가 연구되는 일부 실시양태에서, 공동국재화 쌍은 "표적 쌍" 또는 "관심 쌍"으로 지칭될 수 있고, 개별 공동국재화 요소는 "표적 요소"(예를 들어, "표적 펩타이드", "표적 폴리펩타이드" 등) 또는 "관심 요소"(예를 들어, "관심 펩타이드", "관심 폴리펩타이드" 등)로 지칭된다.

[0083] 본원에 사용된 용어 "코엘렌테라진"은 천연 발생("천연") 코엘렌테라진을 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "코엘렌테라진 유사체" 또는 "코엘렌테라진 유도체"는 이의 합성(예를 들어, 유도체 또는 변이체) 및 천연 유사체를 지칭하며, 예를 들어, 푸리마진, 코엘렌테라진-n, 코엘렌테라진-f, 코엘렌테라진-h, 코엘렌테라진-hcp, 코엘렌테라진-cp, 코엘렌테라진-c, 코엘렌테라진-e, 코엘렌테라진-fcp, 비스-데옥시코엘렌테라진("코엘렌테라진-hh"), 코엘렌테라진-i, 코엘렌테라진-icp, 코엘렌테라진-v, 및 2-메틸 코엘렌테라진, 및 이 외에도 WO 2003/040100; 미국 출원 일련번호 12/056,073(단락 [0086]); 미국 특허 제8,669,103호; WO 2012/061529, 미국 특허 공개 제2017/0233789호 및 미국 특허 공개 제2018/0030059호에 개시된 것을 포함한다; 이들의 개시내용은 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다. 일부 실시양태에서, 코엘렌테라진 유사체는 예를 들어 미국 출원 일련번호 제12/056,073호; 미국 공개번호 제2012/0707849호; 미국 공개번호 제2014/0099654호에 기재된 것과 같은 전구기질(pro-substrate)을 포함한다; 이들의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0084] 본원에 사용된 용어 "기존 단백질"은 특정 이벤트 또는 날짜 이전에 물리적으로 존재한 아미노산 서열을 지칭한다. "기존 단백질의 단편이 아닌 펩타이드"는 펩타이드의 설계 및/또는 합성 이전에 물리적으로 존재했던 단백질(예를 들어, 합성 또는 천연 발생)의 단편 또는 하위서열이 아닌 짧은 아미노산 사슬이다.

[0085] 본원에 사용된 용어 "단편"은 더 큰 전체 실체(예를 들어, 단백질, 폴리펩타이드, 효소 등)의 절단 또는 "단편화"로 인해 생성된 펩타이드 또는 폴리펩타이드, 또는 이와 같은 서열을 갖도록 제조된 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 지칭한다. 따라서, 단편은 이것이 제조 및/또는 설계된 전체 실체(예를 들어, 단백질, 폴리펩타이드, 효소 등)의 하위서열(subsequence)이다. 기존 전체 단백질의 하위서열이 아닌 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 단편이 아니다(예를 들어, 기존 단백질의 단편이 아님). "기존 생물발광 단백질의 단편이 아닌" 펩타이드 또는 폴리펩타이드는 (1) 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 설계 및/또는 합성 전에 신체 존재 중에 있었고; (2) 실질적인 생물발광 활성을 나타내는, 단백질(예를 들어, 천연 또는 합성)의 하위서열이 아닌 아미노산 사슬이다.

[0086] 본원에 사용된 용어 "하위서열"은 다른 더 큰 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 일부와 100% 서열 동일성을 갖는 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 지칭한다. 하위서열은 더 큰 아미노산 사슬의 일부에 대해 완벽한 서열 일치인 것이다.

[0087] "아미노산"이라는 용어는 천연 아미노산, 비천연 아미노산, 및 아미노산 유사체를 지칭하며, 이들 모두 달리 표시되지 않는 한, 이들의 구조가 입체이성질체 형태를 허용한다면, D 및 L 입체이성질체이다.

[0088] 천연 아미노산으로는 알라닌(Ala 또는 A), 아르기닌(Arg 또는 R), 아스파라긴(Asn 또는 N), 아스파르트산(Asp 또는 D), 시스테인(Cys 또는 C), 글루타민(Gln 또는 Q), 글루타민산(Glu 또는 E), 글리신(Gly 또는 G), 히스티딘(His 또는 H), 이소류신(Ile 또는 I), 류신(Leu 또는 L), 리신(Lys 또는 K), 메티오닌(Met 또는 M), 페닐알라닌(Phe 또는 F), 프롤린(Pro 또는 P), 세린(Ser 또는 S), 트레오닌(Thr 또는 T), 트립토판(Trp 또는 W), 티로신(Tyr 또는 Y) 및 발린(Val 또는 V)을 포함한다.

[0089] 비천연 아미노산은 펜타플루오로페닐알라닌("Z"), 아제티딘카복실산, 2-아미노아디프산, 3-아미노아디프산, 베

타-알라닌, 나프틸알라닌("naph"), 아미노프로피온산, 2-아미노부티르산, 4-아미노부티르산, 6-아미노카프로산, 2-아미노헵탄산, 2-아미노이소부티르산, 3-아미노이소부티르산, 2-아미노피멜산, 3차-부틸글리신("tBuG"), 2,4-디아미노이소부티르산, 데스모신, 2,2'-디아미노피멜산, 2,3-디아미노프로피온산, N-에틸글리신, N-에틸아스파라긴, 호모프롤린("hPro" 또는 "homoP"), 하이드록시리신, 알로-하이드록시리신, 3-하이드록시프롤린("3Hyp"), 4-하이드록시프롤린("4Hyp"), 이소데스모신, 알로-이소류신, N-메틸알라닌("MeAla" 또는 "Nime"), N-알킬글리신("NAG"), 예를 들어, N-메틸글리신, N-메틸이소류신, N-알킬펜틸글리신("NAPG"), 예를 들어, N-메틸펜틸글리신, N-메틸발린, 나프틸알라닌, 노르발린("Norval"), 노르류신("Norleu"), 옥틸글리신("OctG"), 오르니틴("Orn"), 펜틸글리신("pG" 또는 "PGly"), 피페콜산, 티오프롤린("ThioP" 또는 "tPro"), 호모리신("hLys") 및 호모아르기닌("hArg")을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 비천연 반응성 아미노산은, 예를 들어, Boutureira, O. 및 G. J. Bernardes(2015) "Advances in chemical protein modification." Chem Rev 115(5): 2174-2195에 설명되어 있다; 전체내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0090] "아미노산 유사체"라는 용어는 C-말단 카복실기, N-말단 아미노기 및 측쇄 생물활성기 중 하나 이상이 가역적으로 또는 비가역적으로 화학적 차단되거나, 달리 다른 생물활성 기로 변형된, 천연 또는 비천연 아미노산을 지칭한다. 예를 들어, 아스파르트산-(베타-메틸 에스테르)는 아스파르트산의 아미노산 유사체이고; N-에틸글리신은 글리신의 아미노산 유사체이고; 또는 알라닌 카복사미드는 알라닌의 아미노산 유사체이다. 다른 아미노산 유사체로는 메티오닌 설폭사이드, 메티오닌 설폰, S-(카복시메틸)-시스테인, S-(카복시메틸)-시스테인 설폭사이드 및 S-(카복시메틸)-시스테인 설폰을 포함한다. 아미노산 유사체는 다양한 보호기를 갖는 아미노산을 포함할 수 있다(Isidro-Llobet, A., 등 (2009). "Amino Acid-Protecting Groups." Chemical Reviews 109(6): 2455-2504; 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0091] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "펩타이드" 및 "폴리펩타이드"는 펩타이드 아미드 결합(--C(O)NH--)에 의해 주쇄를 통해 이어진 2개 이상의 아미노산의 중합체 화합물을 지칭한다. 용어 "펩타이드"는 전형적으로 짧은 아미노산 중합체(예를 들어, 30개 미만의 아미노산을 갖는 사슬)를 지칭하는 반면, 용어 "폴리펩타이드"는 전형적으로 더 긴 아미노산 중합체(예를 들어, 30개 초과의 아미노산을 갖는 사슬)를 지칭한다.

[0092] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "디펩타이드"는 2개의 펩타이드 분절(예를 들어, 직접 또는 간접적으로(예를 들어, 링커(예를 들어, 펩타이드 링커(예를 들어, 1 내지 10개의 아미노산(예를 들어, 단일 글리신)))를 통해) 융합/부착된 루시퍼라제의 2개의 베타 가닥(예를 들어, OgLuc 루시퍼라제 폴리펩타이드의 β9 및 β10 가닥에 상응하는 "β9/β10 디펩타이드")에 상응함)을 포함하는 펩타이드 또는 작은 폴리펩타이드(예를 들어, <70개 아미노산, <60개 아미노산, <50개 아미노산 등)를 지칭한다.

[0093] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "트리펩타이드"는 3개의 펩타이드 분절(예를 들어, 직접 또는 간접적으로(예를 들어, 링커(예를 들어, 펩타이드 링커(예를 들어, 1 내지 10개의 아미노산(예를 들어, 단일 글리신)))를 통해) 융합/부착된 루시퍼라제의 3개의 베타 가닥(예를 들어, OgLuc 루시퍼라제 폴리펩타이드의 β8-10 가닥에 상응하는 "β8-10 트리펩타이드")에 상응함)을 포함하는 펩타이드 또는 작은 폴리펩타이드(예를 들어, <100개 아미노산, <90개 아미노산, <80개 아미노산 등)를 지칭한다.

[0094] 본원에 사용된 용어 "펩티도모방체" 및 "펩타이드 모방체"는 단백질 또는 펩타이드로부터 유래된 서열을 모방하는 펩타이드-유사 또는 폴리펩타이드-유사 분자를 지칭한다. 펩티도모방체는 아미노산 유사체, 펩토이드 아미노산 및/또는 독점적으로 또는 아미노산(예를 들어, 천연 또는 비-천연 아미노산)과 조합으로 비-아미노산 성분을 함유할 수 있다. 펩티도모방체의 예로는 화학적으로 변형된 펩타이드/폴리펩타이드, 펩토이드(측쇄가 α-탄소보다는 펩타이드 골격의 질소 원자에 부착됨), β-펩타이드(아미노기가 α 탄소보다 β 탄소에 결합됨) 등을 포함한다.

[0095] 본원에 사용된 용어 "펩토이드"는 측쇄가 α-탄소보다는 펩타이드 골격의 질소 원자 상에서 작용기화된 펩티도모방체의 부류를 지칭한다.

[0096] 본원에 사용된 용어 "인공"은 인간에 의해 설계되거나 제조되고 천연 발생이 아닌 조성물 및 시스템을 지칭한다. 예를 들어, 인공 펩타이드, 펩토이드, 또는 핵산은 비-천연 서열(예를 들어, 천연 발생 단백질 또는 이의 단편과 100% 동일성이 없는 펩타이드)을 포함하는 것이다.

[0097] 본원에 사용된 "보존적" 아미노산 치환은 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 아미노산이 크기 또는 전하와 같은 화학적 특성이 유사한 다른 아미노산으로 치환되는 것을 지칭한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 다음 8개 그룹은 각각 서로에 대해 보존적 치환인 아미노산을 함유한다:

[0098] 1) 알라닌(A) 및 글리신(G);

[0099] 2) 아스파르트산(D) 및 글루탐산(E);

[0100] 3) 아스파라긴(N) 및 글루타민(Q);

[0101] 4) 아르기닌(R) 및 리신(K);

[0102] 5) 이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M) 및 발린(V);

[0103] 6) 페닐알라닌(F), 티로신(Y) 및 트립토판(W);

[0104] 7) 세린(S) 및 트레오닌(T); 및

[0105] 8) 시스테인(C) 및 메티오닌(M).

[0106] 천연 발생의 잔기는 공통적인 측쇄 특성에 기초한 부류로 분류될 수 있다: 예를 들어, 극성 양성(또는 염기성)(히스티딘(H), 리신(K) 및 아르기닌(R)); 극성 음성(또는 산성)(아스파르트산(D), 글루탐산(E)); 극성 중성(세린(S), 트레오닌(T), 아스파라긴(N), 글루타민(Q)); 비극성 지방족(알라닌(A), 발린(V), 류신(L), 이소류신(I), 메티오닌(M)); 비극성 방향족(페닐알라닌(F), 티로신(Y), 트립토판(W)); 프롤린 및 글리신; 및 시스테인. 본원에 사용된 "반보존적" 아미노산 치환은 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 아미노산에 대한 동일한 부류 내의 다른 아미노산으로의 치환을 지칭한다.

[0107] 일부 실시양태에서, 달리 명시되지 않는 한, 보존적 또는 반-보존적 아미노산 치환은 또한 천연 잔기와 유사한 화학적 특성을 갖는 비-천연 발생의 아미노산 잔기를 포괄할 수 있다. 이러한 비-천연 잔기는 전형적으로 생물학적 시스템에서의 합성보다는 화학적 펩타이드 합성에 의해 혼입된다. 이들로는 펩티도모방체 및 다른 역전된 또는 전도된 아미노산 모이어티의 형태를 포함하지만, 이들에 제한되지는 않는다. 본원의 실시양태는, 일부 실시양태에서, 천연 아미노산, 비천연 아미노산 및/또는 아미노산 유사체에 제한될 수 있다.

[0108] 비-보존적 치환은 한 클래스의 구성원을 다른 클래스의 구성원으로 교환하는 것을 수반할 수 있다.

[0109] 본원에 사용된 용어 "서열 동일성"은 2개의 중합체 서열(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드, 핵산 등)이 단량체 서브유닛의 동일한 순차적 조성을 갖는 정도를 지칭한다. "서열 유사성"이라는 용어는 2개의 중합체 서열(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드, 핵산 등)이 유사한 중합체 서열을 갖는 정도를 의미한다. 예를 들어, 유사한 아미노산은 동일한 생물물리학적 특성을 공유하고, 패밀리, 예를 들어, 산성(예를 들어, 아스파르테이트, 글루타메이트), 염기성(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 비극성(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판) 및 비하전 극성(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 티로신)으로 그룹화될 수 있는 것이다. "서열 동일성 퍼센트"(또는 "서열 유사성 퍼센트")는 (1) 비교 창(예를 들어, 더 긴 서열의 길이, 더 짧은 서열의 길이, 특정 창) 상에서 최적으로 정렬된 두 서열을 비교하고, (2) 일치하는 위치의 수를 산출하기 위해 동일한(또는 유사한) 단량체를 함유하는 위치(예를 들어, 두 서열에서 동일한 아미노산이 존재, 두 서열에서 유사한 아미노산이 존재)의 수를 결정하고, (3) 일치된 위치 수를 비교 창(예를 들어, 더 긴 서열의 길이, 더 짧은 서열의 길이, 특정 창)의 총 위치 수로 나누고, 그리고 (4) 그 결과에 100을 곱하여 서열 동일성 퍼센트 또는 서열 유사성 퍼센트를 산출하여 계산한다. 예를 들어, 펩타이드 A 및 B가 둘 모두 길이가 20개 아미노산이고 1개 위치를 제외한 모든 아미노산이 동일한 경우, 펩타이드 A와 펩타이드 B는 95% 서열 동일성을 갖는다. 동일하지 않은 위치에 있는 아미노산이 동일한 생물물리학적 특성(예를 들어, 둘 모두 산성)을 공유하는 경우, 펩타이드 A와 펩타이드 B는 100% 서열 유사성을 가질 것이다. 다른 예로서, 펩타이드 C가 길이가 20개 아미노산이고 펩타이드 D가 길이가 15개 아미노산이고, 펩타이드 D의 15개 아미노산 중 14개가 펩타이드 C의 일부와 동일한 경우, 펩타이드 C와 D는 70% 서열 동일성을 갖지만, 펩타이드 D는 펩타이드 C의 최적 비교 창에 대해 93.3% 서열 동일성을 갖는다. 본원에서 "서열 동일성 퍼센트"(또는 "서열 유사성 퍼센트")를 계산하기 위해, 정렬된 서열 중 임의의 갭은 그 위치의 불일치(mismatch)로서 처리된다.

[0110] 기준 서열번호와 특정 서열 동일성 또는 유사성 퍼센트(예를 들어, 적어도 70%)를 갖는 것으로서 본원에 기재된 임의의 펩타이드/폴리펩타이드는 그 기준 서열에 대해 최대 치환 수(또는 말단 결실)를 갖고 있는 것이라고 표현될 수도 있다. 예를 들어, 서열번호 Z(예를 들어, 100개의 아미노산)와 적어도 Y% 서열 동일성(예를 들어, 90%)을 갖는 서열은 서열번호 Z 대비 최대 X 치환(예를 들어, 10개)을 가질 수 있으며, 따라서, "서열번호 Z 대비 X개(예를 들어, 10개) 이하의 치환을 갖는"이라고 표현될 수도 있다.

[0111] 본원에 사용된 용어 "야생형"은 천연 발생원에서 단리된 유전자 또는 유전자 생성물의 특성(예를 들어, 서열)을 갖고 집단에서 가장 흔히 관찰되는 유전자 또는 유전자 생성물(예를 들어, 단백질, 폴리펩타이드, 펩타이드 등)을 지칭한다. 이와 대조적으로, 용어 "돌연변이체" 또는 "변이체"는 야생형 유전자 또는 유전자 생성물과 비교할 때 서열의 변형을 표시하는 유전자 또는 유전자 생성물을 지칭한다. "천연 발생 변이체"는 천연에서 발생하지만, 야생형 유전자 또는 유전자 생성물과 비교할 때 변경된 서열을 갖는 유전자 또는 유전자 생성물이다; 이들은 가장 흔히 발생하는 서열은 아니다. "인공 변이체"는 야생형 유전자 또는 유전자 생성물과 비교할 때 변경된 서열을 갖고 천연에서 발생하지 않는 유전자 또는 유전자 생성물이다. 변이 유전자 또는 유전자 생성물은 천연에 존재하지만, 그 유전자 또는 유전자 생성물의 가장 흔한 변이체 또는 인간 또는 실험적 개입에 의해 생성된 "합성"은 아닌 천연 발생 서열일 수 있다.

[0112] 본원에 사용된 용어 "생리학적 조건"은 생세포와 화합성인 임의의 조건, 예를 들어, 생세포와 화합성인 온도, pH, 염도, 화학적 구성 등의 주로 수성 조건을 포괄한다.

[0113] 본원에 사용된 용어 "샘플"은 가장 넓은 의미로 사용된다. 하나의 의미로, 생물학적 및 환경적 샘플뿐만 아니라 임의의 공급원에서 얻은 표본 또는 배양액을 포함하는 것을 의미한다. 생물학적 샘플은 동물(인간 포함)에서 얻을 수 있으며 유체, 고체, 조직 및 기체를 포괄한다. 생물학적 샘플에는 혈장, 혈청 등과 같은 혈액 생성물을 포함한다. 샘플은 또한 본원에 기재된 효소, 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드의 세포 용해액 또는 정제된 형태를 지칭할 수 있다. 세포 용해액은 용해제에 의해 용해된 세포, 또는 토끼 망상적혈구 또는 밀 배아 용해액과 같은 용해액을 포함할 수 있다. 샘플은 또한 무세포 발현 시스템을 포함할 수 있다. 환경 샘플은 표면 물질, 토양, 물, 결정체 및 산업 샘플과 같은 환경 물질을 포함한다. 하지만, 이러한 예는 본 발명에 적용가능한 샘플 유형을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0114] 본원에 사용된 용어 "융합체", "융합 폴리펩타이드" 및 "융합 단백질"은 관심있는 제1 단백질 또는 폴리펩타이드(예를 들어, 실질적으로 비발광 펩타이드)가 제2의 상이한 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질(예를 들어, 상호작용 요소)에 이어진 키메라 단백질을 의미한다.

[0115] 본원에 사용된 용어 "접합된" 및 "접합"은 2개 분자 실체의 공유 부착(예를 들어, 합성 후 및/또는 합성 생산 동안)을 지칭한다. 화학적으로(예를 들어, "화학적" 접합) 또는 효소적으로 단백질 또는 소분자에 대한 펩타이드 또는 소분자 태그의 부착은 접합의 일 예이다.

[0116] 용어 "결합 모이어티"는 다른 에피토프 또는 항원 결합 도메인과 상관없이 항원 또는 에피토프에 특이적으로 결합하는 도메인을 지칭한다. 결합 모이어티는 항체, 항체 단편, 표적 리간드에 결합하는 수용체 도메인, 면역글로불린에 결합하는 단백질(예를 들어, 단백질 A, 단백질 G, 단백질 A/G, 단백질 L, 단백질 M), 면역글로불린에 결합하는 단백질(예를 들어, 단백질 A, 단백질 G, 단백질 A/G, 단백질 L, 단백질 M)의 결합 도메인, 올리고뉴클레오타이드 프로브, 펩타이드 핵산, DARPin, 압타머, 아피머, 정제된 단백질(분석물 자체 또는 분석물에 결합하는 단백질) 및 단백질의 분석물 결합 도메인(들) 등일 수 있다. 표 A는 본원의 방법, 시스템 및 검정(예를 들어, 면역검정)에 단독으로 또는 다양한 조합으로 사용될 수 있는 예시적인 결합 모이어티의 목록을 제공한다.

표 A. 예시적인 결합 모이어티

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 다클론 항체	다클론 항체: 동일한 표적 분석물 X를 인식하는 동일한 항체 또는 제 2 다클론 항체
단클론 항체	동일한 표적 분석물 X상의 상이한 에피토프를 인식하는 단클론 항체
재조합 항체	동일한 표적 분석물 X상의 상이한 에피토프를 인식하는 재조합 항체
scFv	동일한 표적 분석물 X상의 상이한 에피토프를 인식하는 scFv
표적 분석물 X를 인식하는 항체(단클론, 재조합, 다클론)의 가변 경쇄 (V_L)	표적 분석물 X를 인식하는 동일한 항체(단클론, 재조합, 다클론)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	동일한 표적 분석물 X에 대해 상이한 에피토프를 인식하는 상이한 항체의 (Fab) 단편
Fab' 단편	동일한 표적 분석물 X에 대해 상이한 에피토프를 인식하는 상이한 항체의 Fab'
Fv 단편	동일한 표적 분석물 X에 대해 상이한 에피토프를 인식하는 상이한 항체의 Fv
F(ab')2 단편	동일한 표적 분석물 X에 대해 상이한 에피토프를 인식하는 상이한 항체의 F(ab')2
올리고뉴클레오타이드 프로브	비중첩 서열을 인식하는, 동일한 DNA 또는 RNA 표적에 대한 올리고뉴클레오타이드 프로브
DARPin	동일한 표적의 비중첩 도메인을 인식하는 DARPin
펩타이드 핵산	비중첩 서열 외에 동일한 DNA 또는 RNA 표적을 인식하는 펩타이드 핵산
압타머	동일한 표적 분석물 X에 결합하되, 비중첩 서열 또는 에피토프를 인식하는 압타머
아피머	동일한 표적 분석물 X에 결합하되, 상이한 에피토프를 인식하는 압타머

[0117]

[0118] 본원에 사용된 용어 "항체"는 전체 항체 분자 또는 이의 단편(예를 들어, Fab, Fab', 및 $F(ab')_2$, 가변 경쇄, 가변 중쇄, Fv와 같은 단편을 지칭하며, 이는 다클론성 또는 단클론성 또는 재조합 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체 등일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 항체 또는 기타 실체가 항원 또는 에피토프를 "특이적으로 인식"하거나, 항원 또는 에피토프에 "특이적으로 결합"하는 경우, 단백질 및/또는 거대분자의 복합 혼합물에서 항원을 우선적으로 인식하고, 상기 항원 또는 에피토프를 표시하지 않는 다른 실체에 대해서보다 실질적으로 높은 친화도로 상기 항원 또는 에피토프에 결합한다. 이와 관련하여 "실질적으로 더 높은 친화도"는 원하는 검정 또는 측정 장치를 사용하여 실체와 구별되는 항원 또는 에피토프의 검출을 가능하게 하기에 충분히 높은 친화도를 의미한다. 전형적으로, 이는 결합 상수(K_a)가 적어도 10^7 M^{-1}(예를 들어, $>10^7$ M^{-1}, $>10^8$ M^{-1}, $>10^9$ M^{-1}, $>10^{10}$ M^{-1}, $>10^{11}$ M^{-1}, $>10^{12}$ M^{-1}, $>10^{13}$ M^{-1} 등)인 결합 친화도를 의미한다. 이러한 특정 실시양태에서, 항체는 상이한 항원이 특별한 에피토프를 포함하는 한, 상이한 항원에 결합할 수 있다. 특정 예에서, 예를 들어, 상이한 종으로부터의 상동성 단백질은 동일한 에피토프를 포함할 수 있다.

[0119] 본원에 사용된 용어 "항체 단편"은 항원 결합 영역 또는 가변 영역의 적어도 일부를 포함하는 전체 길이의 항체의 일부를 지칭한다. 항체 단편으로는 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv, Fd, 가변 경쇄, 가변 중쇄, 디아바디, 및 온전한 항체의 가변 영역의 적어도 일부를 보유하는 기타 항체 단편을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, Hudson 등 (2003) Nat. Med. 9:129-134 참조; 이의 전체내용은 본원에 참고로 포함된다. 특정 실시양태에서, 항체 단편은 재조합 DNA 기술, 또는 화학적 폴리펩타이드 합성에 의해 생성된 온전한 항체의 효소적 또는 화학적 절단(예를 들어, 항체의 파파인 분해 및 펩신 분해)에 의해 생성된다. 예를 들어, "Fab" 단편은 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄의 C_{H1} 및 가변 영역을 포함한다. Fab 분자의 중쇄는 다른 중쇄 분자와 이황화 결합을 형성할 수 없다. "Fab'" 단편은 C_{H1} 및 C_{H2} 도메인 사이에서 연장되는, 추가 불변 영역을 포함하는 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄를 포함한다. 사슬간 이황화 결합은 Fab' 단편의 2개의 중쇄 사이에 형성되어 "$F(ab')_2$" 분자를 형

성할 수 있다. "Fv" 단편은 중쇄 및 경쇄 둘 모두의 가변 영역을 포함하지만, 불변 영역이 없다. 단일쇄 Fv(scFv) 단편은 가요성 링커에 의해 접속된 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하여 항원 결합 영역이 있는 단일 폴리펩타이드 사슬을 형성한다. 예시적인 단일 사슬 항체는 WO 88/01649 및 미국 특허 제4,946,778호 및 제5,260,203호에 상세하게 논의된다; 이들의 전체내용은 본원에 참고로 포함된다. 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 본 기술분야의 기술자에 의해 이해될 것이다.

[0120] 본원에 사용된 용어 "펩타이드 태그"는 다른 실체(예를 들어, 관심 단백질, 관심 분자, 상호작용 요소, 공동-국재화 요소 등)에 부착(예를 들어, 합성 후 또는 합성 생산 동안)되거나 융합될 수 있는 펩타이드를 지칭한다. 펩타이드 태그는 다른 실체에 부착되거나 부착되지 않을 수 있다. 전형적으로, 본원에 사용된 펩타이드 태그는 적절한 조건하에 또 다른 펩타이드 태그 및 폴리펩타이드와 생물발광 복합체를 형성할 수 있다. 펩타이드 태그가 다른 실체에 부착되는 실시양태에서, 펩타이드 태그는 다른 분자(예를 들어, 펩타이드, 폴리펩타이드, 핵산, 기타 소분자 또는 거대분자)에 화학적으로 접합되고, 다른 분자의 일부가 되도록 화학적으로 합성되거나, 또는 다른 펩타이드 또는 폴리펩타이드 분자에 유전자 융합되는 것 등이다.

[0121] 본원에 사용된 용어 "폴리펩타이드 성분"은 용어 "생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분"과 동의어로 사용된다. 전형적으로, 본원에 사용된 바와 같이, 폴리펩타이드 성분은 적절한 조건 하에서 한 쌍의 펩타이드 태그와 함께 생물발광 복합체를 형성할 수 있다.

[0122] 본원에 사용된 용어 "오플로포러스 루시퍼라제"("OgLuc")는 심해 새우 오플로포러스 그라실리로스트리스(*Oplophorus gracilirostris*)에 의해 생성되고 그로부터 유래된 루시퍼라제의 유의미한 서열 동일성, 구조적 보존 및/또는 기능적 활성을 갖는 발광 폴리펩타이드를 지칭한다. 특히, OgLuc 폴리펩타이드는 10개의 β 가닥(β1, β2, β3, β4, β5, β6, β7, β8, β9, β10)을 포함하고 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유도체와 같은 기질을 활용하여 발광을 생성하는 서열번호 1(WT OgLuc) 및 3(NanoLuc)과 같은 오플로포러스 루시퍼라제 단백질 복합체의 성숙한 19 kDa 서브유닛(예를 들어, 신호 서열 없이)의 유의미한 서열 동일성, 구조적 보존, 및/또는 기능적 활성을 갖는 발광 폴리펩타이드를 지칭한다.

[0123] 본원에 사용된 용어 "β9-유사 펩타이드"는 OgLuc 폴리펩타이드의 β(베타) 9 가닥의 유의미한 서열 동일성, 구조적 보존 및/또는 기능적 활성을 포함하는 펩타이드(또는 펩타이드 태그)를 지칭한다. 특히, β9-유사 펩타이드는 β9-유사 펩타이드가 없는 OgLuc 폴리펩타이드와 비교하여 복합체의 향상된 발광을 초래하는 β9 가닥이 결여된 OgLuc 폴리펩타이드를 구조적으로 보완할 수 있는 펩타이드이다. 다른 "βX-유사 펩타이드"는 유사하게 명명될 수 있다(예를 들어, β1-유사, β2-유사, β3-유사, β4-유사, β5-유사, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사).

[0124] 본원에 사용된 용어 "β10-유사 펩타이드"는 OgLuc 폴리펩타이드의 β(베타) 10 가닥의 유의미한 서열 동일성, 구조적 보존 및/또는 기능적 활성을 포함하는 펩타이드(또는 펩타이드 태그)를 지칭한다. 특히, β10-유사 펩타이드는 β10 가닥이 결여된 OgLuc 폴리펩타이드를 구조적으로 보완하여 β10-유사 펩타이드 부재 하의 OgLuc 폴리펩타이드에 비해 복합체의 발광을 향상시킬 수 있는 펩타이드이다. 다른 "βX-유사 펩타이드"는 유사하게 명명될 수 있다(예를 들어, β1-유사, β2-유사, β3-유사, β4-유사, β5-유사, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사).

[0125] 본원에 사용된 용어 "β_{1-8}-유사 폴리펩타이드"는 OgLuc 폴리펩타이드의 β(베타) 가닥 1-8에 대한 서열 및 구조적 유사성을 보유하지만 β(베타) 가닥 9 및 10이 없는 폴리펩타이드를 지칭한다. 기타 "β_{Y-Z}-유사 폴리펩타이드"는 유사하게 명명될 수 있다(예를 들어, β_{1-4}-유사 폴리펩타이드, β_{2-8}-유사 폴리펩타이드, β_{5-10}-유사 폴리펩타이드 등).

[0126] 본원에 사용된 용어 "NANOLUC"은 Promega Corporation에 의해 상업적으로 생산되고 서열번호 3에 상응하는 인공 루시퍼라제 또는 생물발광 폴리펩타이드를 지칭한다.

[0127] 본원에 사용된 용어 "LgBiT"는, 예를 들어, 생물발광 복합체를 형성하기 위한 이원적 상보성에 사용되고 서열번호 11에 상응하는 β_{1-9}-유사 폴리펩타이드에 상응하는 폴리펩타이드를 지칭한다.

[0128] 본원에 사용된 용어 "SmBiT"는, 예를 들어, 생물발광 복합체를 형성하기 위한 이원적 상보성에 사용되지만, LgBiT에 대해 낮은 친화도를 갖고(예를 들어, 복합체 형성을 위해 촉진을 필요로 함), 서열번호 13에 상응하는

β_{10}-유사 펩타이드에 상응하는 펩타이드를 지칭한다.

[0129] 본원에 사용된 용어 "HiBiT"는, 예를 들어, 생물발광 복합체를 형성하기 위해 이원적 상보성에 사용되지만, LgBiT에 대해 낮은 친화도를 갖고(예를 들어, 복합체 형성을 위해 촉진을 필요로 함), 서열번호 15에 상응하는 β_{10}-유사 펩타이드에 상응하는 펩타이드를 지칭한다. HiBiT는 "SmHiTrip10"(서열번호 25) 및 "pep86"과 동일한 서열을 가지며, 이 용어들은 상호교환적으로 사용될 수 있다(또한, SmTrip10 pep86 등).

[0130] 본원에 사용된 용어 "LgTrip"은 서열번호 17에 상응하고, 예를 들어, β_{9}-유사 및 β_{10}-유사 펩타이드와 삼분할 상보성에 사용되어 생물발광 복합체를 형성하거나, β_{9-10}-유사 디펩타이드와 이원적 상보성에 사용되어 생물발광 복합체를 형성하는 β_{1-8}-유사 펩타이드에 상응하는 폴리펩타이드를 지칭한다. LgTrip 변이체로는 다음을 포함한다: LgTrip 2098(His 태그 있음; 서열번호 31; His 태그 없음; 서열번호 304) 및 LgTrip 3546(His 태그 있음: 서열번호 51; His 태그 없음: 서열번호 302).

[0131] 본원에 사용된 용어 "SmTrip10"은, 예를 들어, 삼분할 상보성에 사용되어 생물발광 복합체를 형성하는 β_{10}-유사 펩타이드에 상응하는 펩타이드를 지칭한다.

[0132] 본원에 사용된 용어 "SmTrip9"는, 예를 들어, 삼분할 상보성에 사용되어 생물발광 복합체를 형성하는 β_{9}-유사 펩타이드에 상응하는 펩타이드를 지칭한다.

[0133] **상세한 설명**

[0134] 본원에는 삼분할 또는 다분할 생물발광 복합체를 조립하기 위한 생물발광 폴리펩타이드 및 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 생물발광 복합체는 3개 이상의 펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 성분의 상호작용 시에 형성된다.

[0135] 본원의 실시양태의 개발 동안 수행된 실험은 2개의 작은 펩타이드 요소(예를 들어, β10-유사 펩타이드 및 β9-유사 펩타이드)와 하나의 폴리펩타이드 요소(예를 들어, β_{1-8}-유사 폴리펩타이드)를 포함하는 삼분할 루시퍼라제가 조립되어 발광 복합체를 형성한다는 것을 입증한다. 본원의 실시양태의 개발 동안 수행된 실험은 최대 5개의 루시퍼라제 단편(또는 이러한 단편의 변이체), 예컨대, 폴리펩타이드 단편(또는 이의 변이체)와 하나 이상의 펩타이드, 디펩타이드, 또는 트리펩타이드 단편(또는 이러한 단편의 변이체)으로부터 생물발광 복합체의 형성을 추가로 입증한다.

[0136] 시판되는 NANOLUC 루시퍼라제(Promega Corporation)로는 10개의 β(베타) 가닥(β1, β2, β3, β4, β5, β6, β7, β8, β9, β10)을 포함한다. 미국 특허 제9,797,889호(본원에 그 전체가 참고로 포함됨)는 β_{1-9}-유사 폴리펩타이드 및 β_{10}-유사 펩타이드를 포함하는 상보성 시스템의 개발 및 사용을 기술하고 있다(미국 특허 제9,797,889호의 실제 폴리펩타이드 및 펩타이드 서열은 NANOLUC 및 야생형 천연 OgLuc의 상응하는 서열과 상이함).

[0137] 본원의 실시양태의 개발 동안 수행된 실험에서, β_{1-9}-유사 폴리펩타이드는 β9 가닥의 제거에 의해 추가로 분할되었다. 나머지 부분(β_{1-8}-유사 폴리펩타이드)은 본 명세서에서 LgTrip 2098(서열번호 17; 또는 서열번호 31(His 태그 포함))로 지칭된다. LgTrip 및 β9(SmTrip9 pep245; 서열번호 23)와 β10(SmTrip10 pep86; HiBit, 고친화도 이분할 시스템에 사용하기에 최적화된 β10 서열, 서열번호 15) 가닥에 상응하는 2개의 펩타이드로부터 발광 복합체를 재구성하기 위해 실험을 시도했다. 실험은 E.콜라이에서 빈약하게 발현된 LgTrip 2098(서열번호 17; 또는 서열번호 31(His 태그 포함))이 불안정했고, 표면 불활성화에 민감했음을 입증했다. 향상된 안정성, 향상된 발현, 향상된 활성, 향상된 분자 상호작용 등 중 하나 이상(예를 들어, 전부)을 나타내고 β9(예를 들어, β9-유사 펩타이드(예를 들어, SmTrip9 pep245; 서열번호 23)) 및 β10(예를 들어, β10-유사 펩타이드(예를 들어, SmTrip10 pep86; HiBiT; 서열번호 25)) 가닥에 상응하는 펩타이드와 생물발광 복합체를 재구성하기 위한 시스템에 사용될 수 있는 인공 변이체를 개발하기 위한 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다. 본원의 실시양태의 개발 동안 수행된 실험은, 예를 들어, LgTrip 3092(서열번호 19) 또는 LgTrip 3546(서열번호 51)이 적합한 β9-유사(예를 들어, SmTrip9 pep245; 서열번호 23) 및 β10-유사(예를 들어, SmTrip10 pep86; HiBiT; 서열번호 25) 펩타이드와 발광 복합체를 형성할 수 있음을 입증한다. 발광 복합체 재구성을 위해 향상된 특성을 갖는 인공 폴리펩타이드 성분(예를 들어, 서열번호 19, 21, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103,

105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131 및 이들의 부가적인 변이체) 및 펩타이드 태그(예를 들어, 표 1에 열거된 펩타이드 및 이의 부가적인 변이체)를 개발하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다.

[0138] 본원의 실시양태의 개발 동안 수행된 추가 실험은 NANOLUC 기반 생물발광 복합체가 본원에 기재된 NANOLUC-기반, NanoBiT-기반, 및 NanoTrip-기반 시스템, 폴리펩타이드, 및 펩타이드로부터 유래된 상보적 펩타이드(예를 들어, β_6-유사, β_7-유사, β_8-유사, β_9-유사, β_{10}-유사), 디펩타이드(예를 들어, β_{6-7}-유사, β_{7-8}-유사, β_{8-9}-유사, β_{9-10}-유사), 트리펩타이드(예를 들어, β_{6-8}-유사, β_{7-9}-유사, β_{8-10}-유사), 폴리펩타이드(예를 들어, β_{6-10}-유사, β_{6-9}-유사, β_{7-10}-유사 등)의 상응하는 조합 및 다른 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β_{1-5}-유사, β_{1-6}-유사, β_{1-7}-유사 등)을 포함하는 작제물을 사용하여 형성될 수 있음을 입증한다. 본원의 실시양태의 개발 동안 수행된 실험은 루시퍼라제 작제물의 전체 길이(예를 들어, 서열번호 788 또는 789와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 또는 이들 사이의 범위)의 서열 동일성을 포함하는 전체 길이 루시퍼라제 폴리펩타이드)를 집합적으로 포함하는 2개 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5 등)의 펩타이드 및 폴리펩타이드 성분으로부터 생물발광 복합체의 형성을 입증한다.

[0139] 일부 실시양태에서, 본원에는 2개의 펩타이드 태그(예를 들어, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β_{1-8}-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)으로부터 생물발광 복합체를 조립하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다.

[0140] 일부 실시양태에서, 본원에는 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β_{1-5}-유사, β_{1-6}-유사, β_{1-7}-유사, 또는 β_{1-8}-유사 폴리펩타이드), 및 상보적 펩타이드(들)(예를 들어, β_6-유사, β_7-유사, β_8-유사, β_9-유사, β_{10}-유사), 디펩타이드(들)(예를 들어, β_{6-7}-유사, β_{7-8}-유사, β_{8-9}-유사, β_{9-10}-유사), 트리펩타이드(예를 들어, β_{6-8}-유사, β_{7-9}-유사, β_{8-10}-유사) 및/또는 폴리펩타이드(예를 들어, β_{6-10}-유사, β_{6-9}-유사, β_{7-10}-유사 등)로부터 생물발광 복합체를 조립하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다.

[0141] 일부 실시양태에서, 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개 등)의 펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분은 기존 단백질의 단편이 아니다(예를 들어, 공지된 폴리펩타이드 서열의 구조적으로 상보적인 하위서열이 아님). 하지만, 다른 실시양태에서, 하나 이상의 펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분은 공지된 또는 존재하는 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드의 단편일 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분(생물발광 복합체의)의 생물발광 활성은 2개의 펩타이드 태그에 의한 구조적 상보성을 통해 향상된다(예를 들어, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 10^2 배, 10^3 배, 10^4 배, 10^5 배, 10^6 배 이상). 일부 실시양태에서, 본원에는, 예를 들어, 분자 상호작용(예를 들어, 단백질-단백질, 단백질-DNA, 단백질-RNA 상호작용, RNA-DNA, 단백질-소분자, RNA-소분자, DNA-DNA, RNA-RNA, PNA-DNA, PNA-RNA 등)을 검출 및 모니터링할 목적으로 생물발광 복합체로 조립될 수 있는 펩타이드(펩타이드 태그)/폴리펩타이드 요소가 제공된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)는 상호작용 요소에 융합되거나, 또는 달리 연결된다. 특정 실시양태에서, 분자 상호작용을 검출/모니터링하기 위한 목적일 때, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분은 상호작용 요소 간의 상호작용에 의한 촉진 없이 완전한 생물발광 복합체를 형성하지 않는다. 하지만, 상호작용 요소가 서로(또는 표적 분자 또는 복합체에) 상호작용(예를 들어, 결합) 시에는, 생물발광 복합체의 형성이 촉진된다. 일부 실시양태에서, 생물발광 복합체로부터의 생물발광 신호(또는 기질의 존재 하에 이러한 신호를 생성하는 능력)는 상호작용 요소에 의해 복합체를 형성하기 위한 리포터로서 역할을 한다. 상호작용 복합체가 형성되면 생물발광 복합체가 형성되고 생물발광 신호는 검출/측정/모니터링된다(예를 들어, 기질의 존재 하에). 상호작용 복합체가 형성되지 못하면(예를 들어, 불리한 조건으로 인해, 상호작용 요소 간의 불안정한 상호작용으로 인해, 비화합성인 상호작용 요소로 인해), 생물발광 복합체가 형성되지 않고 생물발광 신호가 생성되지 않는다(예를 들어, 기질의 존재 하에). 일부 실시양태에서, 생물발광 복합체로부터의 생물발광 신호(또는 기질의 존재 하에 이러한 신호를 생성하는 능력)는 표적에 상호작용 요소의 결합을 위한 리포터로서 역할을 한다. 표적 결합이 발생하면 생물발광 복합체가 형성되고 생물발광 신호가 검출/측정/모니터링된다(예를 들어, 기질의 존재 하에). 표적 결합이 일어나지 못하면(예를 들어, 불리한 조건으로 인해, 상호작용 요소와 표적 간의 불안정한 상호작용으로 인해, 표적의 부재로 인해, 기타 등등), 생물발광 복합체가 형성되지 않고 생물발광 신호가 생성되지 않는다

[0142] 특정 실시양태에서, 상호작용 요소는 2개의 관심 분자(예를 들어, 관심 단백질(들), 관심 소분자(들) 등)이다. 예를 들어, 두 관심 분자의 상호작용을 검출하기 위해서는 각각을 별도의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)에 테더링(tethering)하여 검정을 수행할 수 있다. 관심 분자가 상호작용(예를 들어, 일시적 상호작용, 안정적 상호작용 등)한다면, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 적합한 입체구조에서 근접하게 되고, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그와 생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분 간에 생물발광 복합체가 형성(및 생물발광 신호가 생성/검출(예를 들어, 기질의 존재하에))된다. 관심 분자 사이에 상호작용이 없는 경우, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 근접해지지 않고, 및/또는 생물발광 복합체의 폴리펩타이드 성분과 복합체 형성을 촉진하는 배향으로 배열되지 않으며, 생물발광 복합체는 형성되지 않고, 생물발광 신호가 생성되지 않는다(기질의 존재하에). 이러한 실시양태는 복합체 형성에 대한 저해제의 효과, 복합체 형성에 대한 돌연변이의 효과, 복합체 형성에 대한 조건(예를 들어, 온도, pH 등)의 효과, 표적 분자와 소분자(예를 들어, 잠재적 치료제)의 상호작용 등을 연구하는데 사용될 수 있다.

[0143] 일부 실시양태에서, 상호작용 요소에 의한 촉진 없이 생물발광 복합체로 조립될 수 있는, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)이 제공된다. 이러한 실시양태에서, 생물발광 복합체는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분이 동일한 샘플, 세포하 구획, 세포, 조직 등에 함께 있을 때(예를 들어, 공동국재화될 때) 형성될 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에는 분자 요소(예를 들어, 단백질(들), 핵산(들), 소분자(들), 지질, 탄수화물, 세포 구조 등)이 공동국재화(예를 들어, 분자 상호작용 없이)를 검출 및 모니터링하는데 사용하기 위한 생물발광 복합체로 조립될 수 있는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드(태그)/폴리펩타이드 요소가 제공된다. 일부 실시양태에서, 생물발광 복합체는 전체 β1-유사 내지 β10-유사 서열에 집합적으로 걸쳐 있는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분으로부터 형성된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 공동국재화 요소에 융합되거나 그렇지 않으면 연결된다. 특정 실시양태에서, 특히 공동국재화를 검출/모니터링하기 위해(예를 들어, 분자 상호작용 없이), 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분은 촉진 없이(예를 들어, 상호작용 요소 없이) 생물발광 복합체를 형성할 수 있다. 공동국재화 요소(예를 들어, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그에 융합됨)의 공동국재화 시(예를 들어, 동일한 세포 내에, 동일한 표면 상에, 동일한 세포 구획에, 동일한 조직 내에 등), 공동국재화 요소의 상호작용이 있거나 없이 생물발광 복합체의 형성(펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분으로부터)은 촉진된다. 일부 실시양태에서, 생물발광 복합체로부터의 생물발광 신호(또는 기질의 존재 하에 이러한 신호를 생성하는 능력)는 공동국재화 요소의 공동국재화를 위한 리포터로서 역할을 한다. 공동국재화 요소가 공동국재화하면, 공동국재화 요소에 융합된 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그와 폴리펩타이드 성분의 생물발광 복합체가 형성되고, 생물발광 신호가 검출/측정/모니터링된다(예를 들어, 기질의 존재 하에). 공동국재화 요소가 공동국재화되지 않으면, 생물발광 복합체는 형성되지 않고 생물발광 신호가 생성되지 않는다(예를 들어, 기질의 존재 하에).

[0144] 특정 실시양태에서, 공동국재화 쌍은 2개의 관심 분자(예를 들어, 관심 단백질(들), 관심 소분자(들) 등)를 포함한다. 예를 들어, 2개의 관심 분자의 공동국재화(예를 들어, 세포내, 세포 구획 내, 조직내 등)를 검출하기 위해, 각각을 별도의 디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)에 테더링함으로써 검정을 수행할 수 있다. 관심 분자가 공동국재화되면 펩타이드 태그는 적절한 입체구조로 근접하게 되고, 생물발광 복합체가 폴리펩타이드 성분 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)에 의해 형성되고, 생물발광 신호가 생성/검출된다(예를 들어, 기질의 존재 하에). 관심 분자의 공동국재화가 없으면, 폴리펩타이드 성분과 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 태그는 복합체를 형성하기 위해 상호작용하지 않고 생물발광 신호가 생성되지 않는다(예를 들어, 기질의 존재 하에). 이러한 실시양태는 다양한 조건하에서 관심 분자의 공동국재화를 연구하는데 사용될 수 있다.

[0145] 일부 실시양태에서, 디펩타이드/트리펩타이드 태그 태그, 예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip)

폴리펩타이드)를 포함하는 시스템, 검정 및 장치는 샘플 내 분석물(예를 들어, 소분자, 펩타이드, 단백질, 항체, 핵산 등)의 검출을 위해 제공된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 표적 분석물, 표적 분석물, 표적 분석물에 의해 결합되는 2차 분석물, 1차 결합제에 결합하는 2차 결합제 등을 인식하는 검출/결합제(예를 들어, 결합 모이어티, 결합 서열 등)에 의해 테더링 또는 융합된다. 일부 실시양태에서, 전술한 검출/결합제에 테더링/융합된 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그의 다양한 조합은 샘플 중 분석물의 검출/정량/식별을 위한 검정 및 장치에 사용된다. 검정 및 장치에 사용되는 예시적인 시스템은, 예를 들어, 도 51 내지 56에 도시되고 본원에 설명된다.

[0146] 일부 실시양태에서, 본원에는 디펩타이드(예를 들어, β9/β10-유사 디펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β_{1-8}-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)으로부터 생물발광 복합체를 조립하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드 및 폴리펩타이드 성분은 기존 단백질의 단편이 아니다(예를 들어, 공지된 폴리펩타이드 서열의 구조적으로 상보적인 하위서열이 아님). 그러나, 다른 실시양태에서, 디펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 성분은 공지된 또는 존재하는 단백질, 폴리펩타이드, 또는 펩타이드의 단편일 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분(생물발광 복합체 중)의 생물발광 활성은 디펩타이드와의 구조적 상보성을 통해 향상된다(예를 들어, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 10^2 배, 10^3배, 10^4배, 10^5배, 10^6배 이상). 일부 실시양태에서, β_{1-8}-유사 폴리펩타이드는 β_{1-9}-유사 폴리펩타이드보다 더 낮은 배경 발광을 나타낸다. 일부 실시양태에서, β_{1-8}-유사 폴리펩타이드는 β_{1-9}-유사 폴리펩타이드에 비해 증가된 열적 및 화학적 안정성을 나타낸다.

[0147] 일부 실시양태에서, 본원에는 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및 폴리펩타이드 성분의 하기 조합 중 임의의 것을 포함하는 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 생물발광 복합체가 제공된다:

[0148] ● β1-5-유사 폴리펩타이드 + β6-유사 펩타이드 + β7-유사 펩타이드 + β8-유사 펩타이드 + β9-유사 펩타이드 + β10-유사 펩타이드;

[0149] ● β1-5-유사 폴리펩타이드 + β6-유사 펩타이드 + β7-유사 펩타이드 + β8-유사 펩타이드 + β9/10-유사 디펩타이드;

[0150] ● β1-5-유사 폴리펩타이드 + β6-유사 펩타이드 + β7/8-유사 디펩타이드 + β9/10-유사 디펩타이드;

[0151] ● β1-5 유사 폴리펩타이드 + β6/7/8 유사 트리펩타이드 + β9/10 유사 디펩타이드;

[0152] ● β1-5-유사 폴리펩타이드 + β6-유사 펩타이드 + β7/8/9-유사 트리펩타이드 + β10-유사 펩타이드;

[0153] ● β1-6-유사 폴리펩타이드 + β7-유사 펩타이드 + β8-유사 펩타이드 + β9-유사 펩타이드 + β10-유사 펩타이드;

[0154] ● β1-6-유사 폴리펩타이드 + β7-유사 펩타이드 + β8-유사 펩타이드 + β9/10-유사 디펩타이드;

[0155] ● β1-6-유사 폴리펩타이드 + β7/8-유사 디펩타이드 + β9/10-유사 디펩타이드;

[0156] ● β1-6-유사 폴리펩타이드 + β6/7/8-유사 디펩타이드 + β9-유사 펩타이드 + β10-유사 펩타이드;

[0157] ● β1-6-유사 폴리펩타이드 + β7/8/9-유사 트리펩타이드 + β10-유사 펩타이드;

[0158] ● β1-7-유사 폴리펩타이드 + β8-유사 펩타이드 + β9-유사 펩타이드 + β10-유사 펩타이드;

[0159] ● β1-7-유사 폴리펩타이드 + β8-유사 펩타이드 + β9/10-유사 디펩타이드;

[0160] ● β1-7-유사 폴리펩타이드 + 8/9-유사 디펩타이드 + β10-유사 펩타이드;

[0161] ● β1-7-유사 폴리펩타이드 + β8/9/10-유사 트리펩타이드;

[0162] ● β1-8-유사 폴리펩타이드 + β9-유사 펩타이드 + β10-유사 펩타이드;

[0163] ● β1-8-유사 폴리펩타이드 + β9/10-유사 디펩타이드;

[0164] ● β1-5-유사 폴리펩타이드 + β6-10-유사 폴리펩타이드;

[0165] ● β1-5-유사 폴리펩타이드 + β6-9-유사 폴리펩타이드 + β10-유사 펩타이드; 및

[0166] ● β1-5-유사 폴리펩타이드 + β7-10-유사 폴리펩타이드 + β6-유사 펩타이드.

[0167] 상기 조합은 제한적이지 않으며, 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및 폴리펩타이드 성분의 다른 조합은 본원의 범위 내에 있다.

[0168] 일부 실시양태에서, β1-5-유사 폴리펩타이드는 서열번호 788의 위치 1-102를 포함한다. 일부 실시양태에서, β1-6-유사 폴리펩타이드는 서열번호 788의 위치 1-124를 포함한다. 일부 실시양태에서, β1-7-유사 폴리펩타이드는 서열번호 788의 위치 1-133을 포함한다. 일부 실시양태에서, β1-8-유사 폴리펩타이드는 서열번호 788의 위치 1-148을 포함한다.

[0169] 일부 실시양태에서, β5-10-유사 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드/폴리펩타이드의 세트는 서열번호 788 또는 789의 위치 103-170을 집합적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, β6-10-유사 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드/폴리펩타이드의 세트는 서열번호 788 또는 789의 위치 125-170을 집합적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, β7-10-유사 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드/폴리펩타이드 세트는 서열번호 788 또는 789의 위치 134-170을 집합적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, β8-10-유사 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드/폴리펩타이드의 세트는 서열번호 788 또는 789의 위치 149-170을 집합적으로 포함한다.

[0170] 일부 실시양태에서, 생물발광 복합체의 하나 이상의 성분은 본원에 기재된 기본 루시퍼라제(예를 들어, OgLuc, NANOLUC, 서열번호 788, 서열번호 789 등)의 부분 베타 가닥에 걸쳐 있다. 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및 폴리펩타이드 성분 사이의 분리는 베타 가닥 사이의 분할 지점에 있거나, 또는 본원의 서열에 의해 식별된 분할 지점으로부터 -1, -2, -3, -4, -5, +1, +2, +3, +4, +5 이상의 위치에서 나타날 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 기본 루시퍼라제(예를 들어, OgLuc, NANOLUC, 서열번호 788, 서열번호 789 등)의 전체 서열에 걸쳐 있는 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및 폴리펩타이드 성분은 성분에 대한 분할 지점이 베타 가닥 사이가 아닐지라도, 생물 발광 복합체를 형성할 수 있다.

[0171] 예를 들어, β5와 β6 사이의 분할 부위는 서열번호 788의 위치 102와 103 사이에서 발생할 수 있고, 또는 일부 실시양태에서, 이러한 분할 부위는 해당 위치 전후 최대 5개 잔기의 위치(예를 들어, 위치 96, 97, 98, 99, 100, 101, 103, 104, 105, 106, 107 후)에서 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, β6과 β7 사이의 분할 부위는 서열번호 788의 위치 124와 125 사이에 발생할 수 있거나, 또는 일부 실시양태에서 이러한 분할 부위는 해당 위치 전후 최대 5개 잔기의 위치(예를 들어, 위치 118, 119, 120, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129 후)에서 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, β7과 β8 사이의 분할 부위는 서열번호 788의 위치 133과 134 사이에서 발생할 수 있거나, 또는 일부 실시양태에서 이러한 분할 부위는 해당 위치 전후 최대 5개 잔기의 위치(예를 들어, 위치 127, 128, 129, 130, 131, 132, 134, 135, 136, 137, 138 후)에서 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, β8과 β9 사이의 분할 부위는 서열번호 788의 위치 148과 149 사이에서 발생할 수 있거나, 또는 일부 실시양태에서 이러한 분할 부위는 해당 위치 전후 최대 5개 잔기의 위치(예를 들어, 위치 142, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 150, 151, 152, 153 후)에서 발생할 수 있다.

[0172] 일부 실시양태에서, 기본 루시퍼라제(예를 들어, OgLuc, NANOLUC, 서열번호 788, 서열번호 789 등) 서열 내에 순차적으로 인접한 2개의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및 폴리펩타이드 성분은 기본 서열의 해당 상응하는 부분의 아미노산 전부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 기본 서열의 분할 지점에 인접한 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5개 이상)의 아미노산은 상응하는 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 성분에 존재하지 않는다.

[0173] 일부 실시양태에서, 본원에는 다음 중 하나와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%)의 서열 동일성을 포함하는 펩타이드가 제공된다:

[0174] · β6-유사 - GVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDG (서열번호 802);

[0175] · β7-유사 - KKITTTGTL (서열번호 803

[0176] · β8-유사 - WNGNKIIDERLITPD (서열번호 804

[0177] · β9-유사 - GSMLFRVTINS (서열번호 805

[0178] · β10-유사 (고친화도) - VSGWRLFKKIS (서열번호 806 및

[0179] · β10-유사 (저친화도) - VTGYRLFEEIL (서열번호 807

[0180] 일부 실시양태에서, 본원에는 다음 중 하나와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%)이 서열 동일성을 포함하는 디펩타이드가 제공된다:

[0181] · β6/7-유사 - GVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL (서열번호 808

[0182] · β7/8-유사 - KKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD (서열번호 809);

[0183] · β8/9-유사 - WNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINS (서열번호 810);

[0184] · β9/10-유사 (고친화도) - GSMLFRVTINSVSGWRLFKKIS (서열번호 811); 및

[0185] · β9/10-유사 (저친화도) - GSMLFRVTINSVTGYRLFEEIL (서열번호 812).

[0186] 일부 실시양태에서, 본원에는 다음 중 하나와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%)의 서열 동일성을 포함하는 트리디펩타이드가 제공된다:

[0187] · β6/7/8-유사 - GVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD (서열번호 813);

[0188] · β7/8/9-유사 - KKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINS (서열번호 814);

[0189] · β8/9/10-유사 (고친화도) - WNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSVSGWRLFKKIS (서열번호 815); 및

[0190] · β8/9/10-유사 (저친화도) - WNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSVTGYRLFEEIL (서열번호 816).

[0191] 일부 실시양태에서, 본원에는 다음 중 하나와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%)의 서열 동일성을 포함하는 폴리펩타이드가 제공된다:

[0192] · β1-5-유사 -

[0193] MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVID (서열번호 790);

[0194] · β6-10-유사 (고친화도) - GVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSVSGWRLFKKIS (서열번호 794);

[0195] · β6-10-유사 (저친화도) - GVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSVTGYRLFEEIL (서열번호 798);

[0196] · β6-9-유사 - GVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINS (서열번호 829);

[0197] · β7-10-유사 (고친화도) - KKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSVSGWRLFKKIS (서열번호 795); 및

[0198] · β7-10-유사 (저친화도) - KKITTTTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSVTGYRLFEEIL (서열번호 799).

[0199] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분(예를 들어, 펩타이드/폴리펩타이드의 세트, 또는 생물발광 복합체 등의 성분)은 서열번호 788, 789, 790, 791, 792, 및 793 중 하나와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%)의 서열 동일성을 포함한다.

[0200] 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 성분(예를 들어, 태그)(예를 들어, 펩타이드/폴리펩타이드의 세트 또는 생물발광 복합체 등의 성분)은 서열번호 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 및 801 중 하나와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%)의 서열 동일성을 집합적으로 포함한다.

[0201] 일부 실시양태에서, 본원에는 상기 열거된 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및 폴리펩타이드의 성분의 세트 및 복합체가 제공된다. 특정 실시양태에서, 기본 루시퍼라제 서열의 베타 가닥 10개 전부에 걸쳐 있는 성분 세트가 선택된다.

[0202] 일부 실시양태에서, 본원의 2개-펩타이드 태그 시스템(예를 들어, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 펩타이드, β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드 및 폴리펩타이드 성분((예를 들어, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드))에 사용하기 위해 설명된 상호작용, 공동국재화, 검출 및 다른 방법, 검정, 및 기술은 또한 본원에 기재된 디펩타이드 시스템(예를 들어, β9/10-유사 디펩타이드 및 폴리펩타이드 성분)에도 사용된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드는 폴리펩타이드 성분에 대해 높은 친화도를 갖는다; 이러한 실시양태에서, 디펩타이드와 폴리펩타이드 성분이 촉진 없이 접촉하게 되면(예를 들어, 공동국재화하거나, 샘플 샘플에 첨가되는 등), 생물발광 복합체가 형성된다. 일부 실시양태에서, 디펩타이드는 폴리펩타이드 성분에 대해 낮은 친화도를 갖는다; 이러한 실시양태에서, 디펩타이드와 폴리펩타이드 성분은 촉진 없이 접촉하게 되면(예를 들어, 공동국재화하거나, 샘플 샘플에 첨가되는 등), 생물발광 복합체는 형성되지 않을 것이다. 본원의 2개 펩타이드 태그 시스템(예

를 들어, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 펩타이드, β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드))과 같이, 다양한 친화도의 디펩타이드/폴리펩타이드 쌍은 상이한 적용예에 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 2-성분 상보성 시스템을 위한 시스템, 방법 및 검정은 미국 특허 제9,797,890호(본원에 그 전체가 참고로 포함됨)에 기재되어 있고, 이러한 시스템, 방법 및 검정 모두에는 본원에 기재된 디펩타이드/폴리펩타이드 시스템이 사용된다.

[0203] 일부 실시양태에서, 본원의 2개 펩타이드 태그 시스템(예를 들어, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 펩타이드, β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드 및 폴리펩타이드 성분((예를 들어, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드))에 사용하기 위해 기재된 상호작용, 공동국재화, 검출, 및 다른 방법, 검정, 및 기술은, 본원에 기재된 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및 폴리펩타이드의 임의의 적절한 조합을 포함하는 시스템에도 사용된다. 일부 실시양태에서, 성분들은 서로에 대해 고친화도를 갖고 있으며, 이러한 실시양태에서, 생물발광 복합체는 촉진 없이 성분들이 접촉하게 되면(예를 들어, 공동국재화하거나, 샘플 샘플에 첨가되는 것 등), 생물발광 복합체가 형성된다. 일부 실시양태에서, 성분들 중 하나 이상이 다른 성분들의 하나 이상에 대해 저친화도를 갖고 있으며; 이러한 실시양태에서, 성분들이 촉진 없이 접촉하게 되면(예를 들어, 공동국재화하거나, 샘플 샘플에 첨가되는 것 등), 생물발광 복합체는 형성되지 않을 것이다. 본원의 2개 펩타이드 태그 시스템(예를 들어, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 펩타이드, β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드))과 같이, 본원에 기재된 다른 시스템은 상이한 적용예에 다양한 친화도로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 2-성분 상보성 시스템을 위한 시스템, 방법 및 검정은 미국 특허 제9,797,890호(본원에 그 전체가 참고로 포함됨)에 기재되어 있고, 이러한 시스템, 방법 및 검정 모두에는 본원에 기재된 다양한 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및 폴리펩타이드 시스템이 사용된다.

[0204] 일부 실시양태에서, 본원에는 생물발광 복합체의 형성 시에 다양한 친화도 및 발광을 갖는(예를 들어, 고친화도/고발광, 중간-친화도/고발광, 저친화도/중간-발광 등), 상호교환가능한 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)의 상보적 패널이 제공된다. 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분의 상이한 조합을 활용하면 저친화도부터 고친화도 범위, 발광, 발현 수준, 안정성, 용해도 및 기타 가변적인 특성에 이르는 다양한 세트를 포함하는 조정가능한 시스템을 제공한다. 이러한 조정가능성은 분석물, 분자 상호작용, 공동국재화 및/또는 다른 특성의 검출/모니터링/식별/정량화가 관심있는 특정 분자(들) 및/또는 연구되는 조건에 대해 미세조정될 수 있게 하고, 매우 높은 친화도 또는 낮은 친화도를 갖는 상호작용을 포함하도록 검출/모니터링/식별/정량될 수 있는 분자 상호작용 및/또는 공동국재화의 범위를 확대한다. 또한, 본원에는 비발광 요소 및 비발광 요소의 패널이 개발 및 테스트되는 방법이 제공된다.

[0205] 일부 실시양태에서, 본원의 태그(예를 들어, 펩타이드 태그)의 작은 크기로 인하여(예를 들어, 더 큰 폴리펩타이드 및 단백질과 비교하여), 태그는 변성에 저항적이다(기능에 3차 구조가 필요없음).

[0206] 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분은 연구하고자 하는 관심 분자 또는 단백질에 기초하여 선택할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상이한 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 생물발광 복합체 형성을 초래하는 상호작용 복합체(예를 들어, 상호작용 요소의 복합체)의 상이한 강도, 지속 및 /또는 안정성을 필요로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 검출가능한 생물발광 신호(예를 들어, 기질의 존재 하에)를 생성하기 위해서는 매우 안정한 상호작용 복합체가 필요하다. 다른 실시양태에서, 심지어 약한 또는 일시적인 상호작용 복합체도 생물발광 복합체 형성을 초래한다. 또 다른 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그와 폴리펩타이드 성분이 공동국재화되는 한, 상호작용 복합체의 부재 하에 생물발광 복합체가 형성될 것이다. 일부 실시양태에서, 상호작용 복합체의 강도 또는 정도는 결과적으로 생성된 생물발광 신호의 강도에 정비례한다. 일부 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그/폴리펩타이드 성분 세트는 높은 밀리몰 해리 상수(예를 들어, K_d>100mM)를 갖는 상호작용 복합체로 조합될 때, 검출가능한 신호를 생성한다. 다른 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그/폴리펩타이드 성분 세트는 검출가능한 신호를 갖는 생물발광 복합체를 생성하기 위해 낮은 밀리몰(예를 들어, K_d<100mM), 마이크로몰(예를 들어, K_d<1mM), 나노몰(예를 들어, K_d<1μM) 또는 심지어 피코몰(예를 들어,

K_d<1nM) 해리 상수를 갖는 상호작용 쌍을 필요로 한다.

[0207] 일부 실시양태에서, 본원의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및/또는 폴리펩타이드 성분은 기존 단백질(예를 들어, 기존 생물발광 단백질)의 단편이 아니다. 일부 실시양태에서, 복합체를 형성하기 위해 사용된 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분 중 어느 것도 기존 단백질(예를 들어, 동일한 기존 단백질, 기존 생물발광 단백질 등)의 단편이 아니다. 일부 실시양태에서, 생물발광 복합체를 형성하기 위해 함께 조립되는, 펩타이드 태그(예를 들어, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드; β9/β10-유사 디펩타이드 등)도 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β_{1-8}-유사(예를 들어, LgTrip)폴리펩타이드))도 전부 기존 단백질(예를 들어, 동일한 기존 단백질, 기존 생물발광 단백질 등)의 단편이 아니다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에 사용하기 위한 생물발광 복합체의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 또는 폴리펩타이드 성분은 기존 단백질의 하위서열이 아니다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 실시양태에 사용하기 위한 비발광 요소는 기존 단백질의 구조적-상보적인 하위서열을 포함하지 않는다.

[0208] 일부 실시양태에서, 본원의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)는 단리 시(예를 들어, 기질의 존재 또는 부재 하)에 비발광성 또는 실질적으로 비발광성이다. 일부 실시양태에서, 본원의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)(예를 들어, 기질의 존재 또는 부재 하에)의 부재 하에, 함께 연합되면 비발광성 또는 실질적으로 비발광성이다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 단리 시(예를 들어, 기질의 존재 또는 부재 하)에 비발광성 또는 실질적으로 비발광성이다. 일부 실시양태에서, 단일 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분은 제2 또는 제3 또는 제4 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그의 부재 하에(예를 들어, 기질의 존재 또는 부재 하에) 비발광성 또는 실질적으로 비발광성이다. 특정 실시양태에서, 적합한 조건(예를 들어, 생리학적 조건)에 두었을 때, 다수의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분은 상호작용하여 생물발광 복합체를 형성하고 기질의 존재 하에 생물발광 신호를 생성한다.

[0209] 특정 실시양태에서, 상호작용 요소 및/또는 공동국재화 요소 및 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 부착, 융합, 연결, 접속 등이 된다. 전형적인 실시양태에서, 제1 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 제1 상호작용 요소(또는 제1 공동국재화 요소)는 서로 부착되고, 제2 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 제2 상호작용 요소(또는 제2 공동국재화 요소)는 서로 부착된다. 상호작용 요소(또는 공동국재화 요소)에 대한 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그의 부착은 임의의 적합한 메커니즘, 화학, 링커 등에 의해 달성될 수 있다. 상호작용 요소(또는 공동국재화 요소) 및 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 전형적으로 공유 접속을 통해 부착되지만, 두 요소의 비공유 연결도 제공된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 상호작용 요소(또는 공동국재화 요소)는 직접 접속되고, 다른 실시양태에서는 링커에 의해 접속된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 상호작용 요소(또는 공동국재화 요소)는 유전자/재조합 융합체로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그를 사용한 내인성 태그화(예를 들어, 내인성 조절 제어 하에)는 본원에 기재된 도구를 사용한 정상 세포 기능의 모니터링을 가능하게 한다. 예를 들어, 관심 단백질은 고친화도 β9/β10-유사 디펩타이드에 의해 내인적으로 태그화(예를 들어, CRISPR/Cas9 사용)될 수 있으며, 그 다음 세포, 동물, 용해액 등에서 LgTrip(또는 이의 변이체)을 사용한 자발적 상보성이 모니터링된다. 다른 실시양태에서, 펩타이드 태그 및 상호작용 요소(또는 공동국재화 요소)는 천연 화학적 결찰, 스타우딩거(Staudinger) 결찰, "흔적 없는" 스타우딩거 결찰, 아미드 커플링, 활성화된 에스테르를 이용하는 방법, 리신, 티로신 및 시스테인 잔기를 표적으로 하는 방법, 이민 결합 형성(오르토-보론산 포함 및 미포함), 보론산/디올 상호작용, 이황화 결합 형성, 구리/구리 유리 아지드, 디아조 및 테트라진 "클릭" 화학, UV 촉진 티올렌 접합, 디아지린 광표지화, 디엘스-앨더(Diels-Alder) 고리첨가, 복분해 반응, 스즈키(Suzuki) 교차-커플링, 티아졸리딘(단계 4) 커플링, 스트렙타비딘/비오틴 상보성, HaloTag/클로로알칸 기질 상보성 등과 같은 화학적 변형/접합에 의해 접속된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 상호작용 요소(또는 공동국재화 요소)는 합성적으로 생성된다(예를 들어, 고체상 합성, 용액상 합성 등). 일부 실시양태에서, 상호작용 요소(또는 공동국재화 요소)는 임의의 적합한 수단에 의해 생성(예를 들어, 합성적 또는 재조합적으로) 또는 수득(예를 들어, 미정제 용해액, 추출된 단백질, 정제된 단백질 등으로부터)된다.

[0210] 상호작용 요소(또는 공동국재화 요소)가 펩타이드 또는 폴리펩타이드인 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이

드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 상호작용 요소(또는 공동국재화 요소)는 단일 아미노산 사슬 내에 함유된다. 일부 실시양태에서, 단일 아미노산 사슬은 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 상호작용 요소(또는 공동국재화 요소)를 포함하거나, 이것으로 이루어지거나, 또는 본질적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 단일 아미노산 사슬은 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그, 상호작용 요소(또는 공동국재화 요소), 선택적으로 하나 이상의 N-말단 서열, C-말단 서열, 조절 요소(예를 들어, 프로모터, 해독 시작 부위 등), 및 링커 서열을 포함하거나, 이것으로 이루어지거나, 또는 본질적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 상호작용 요소(또는 공동국재화 요소)는 융합 폴리펩타이드 내에 함유된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그와 상호작용 요소(또는 공동국재화 요소)의 제1 융합체 및 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그와 상호작용 요소(또는 공동국재화 요소)의 제2 융합체는 별도로 발현된다; 하지만, 다른 실시양태에서, 상호작용(또는 공동국재화) 및 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 둘 모두를 포함하거나 이들로 이루어지는 융합 단백질이 발현된다.

[0211] 일부 실시양태에서, 제1 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)와 제1 상호작용 요소를 포함하는 제1 융합 단백질, 뿐만 아니라 제2 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)와 제2 상호작용 요소를 포함하는 제2 융합 단백질은 동일한 세포 내에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 제1 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그와 제1 공동국재화 요소를 포함하는 제1 융합 단백질, 뿐만 아니라 제2 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그와 제2 공동국재화 요소를 포함하는 제2 융합 단백질은 동일한 세포 내에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 융합 단백질은 세포로부터 정제 및/또는 단리된다. 일부 실시양태에서, 융합 단백질의 상호작용 및/또는 공동국재화는 세포 내에서 검정된다. 일부 실시양태에서, 융합 단백질의 상호작용 및/또는 공동국재화는 세포의 용해액 내에서 검정된다. 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 융합 단백질은 별도의 세포에서 발현되고 신호 검출을 위해 조합된다(예를 들어, 정제 및/또는 단리 후, 세포 또는 세포의 일부의 융합 후, 융합 단백질을 하나의 세포에서 다른 세포로 전달함으로써, 또는 하나 이상의 융합 단백질을 세포외 배지로 분비함으로써). 일부 실시양태에서, 하나 이상의 융합 단백질은 세포 용해액(예를 들어, 토끼 망상적혈구 용해액) 또는 무세포 시스템에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 융합 단백질은 바이러스 또는 다른 세포 병원체의 게놈으로부터 발현된다. 일부 실시양태에서, 복합체 형성(제1 및 제2 융합 단백질과 함께)을 위해 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드) 및 임의의 다른 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 성분(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)은 동일 세포 또는 세포 용해액에서 하나 또는 둘 모두의 태그 함유 융합 단백질로서 발현된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그와 복합체를 형성하는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드/폴리펩타이드 성분(제1 및 제2 융합 단백질 내에서)은 하나 또는 둘 모두의 펩타이드-태그 함유 융합 단백질로서 상이한 세포 또는 세포 용해액에서 발현된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그와 복합체를 형성하기 위한 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드/폴리펩타이드 성분(제1 및 제2 융합 단백질 내)은 펩타이드-태그 함유 융합 단백질을 포함하는 세포, 세포 용해액, 또는 다른 샘플에 첨가된다.

[0212] 일부 실시양태에서, 본원의 시스템(예를 들어, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드/폴리펩타이드 성분, 기질, 벡터 등) 및 방법은 샘플의 분석(예를 들어, 공동국재화, 분자 상호작용, 표적 등의 검출/정량화/식별/모니터링)에 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원의 시스템 중 하나 이상의 성분은 샘플에 첨가되고, 및/또는 샘플 내에 제공되거나 발현된다. 본원의 실시양태에 사용될 수 있는 적합한 샘플은 혈액, 혈장, 혈청, 소변, 타액, 세포, 세포 용해액, 조직, 조직 균질물, 정제된 핵산, 대변, 질 분비물, 뇌척수액, 요막액, 물, 생물막, 토양, 먼지, 식품, 음료, 농산물, 식물 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0213] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드), 융합 폴리펩타이드, 융합 단백질 등을 암호화하는 핵산, DNA, RNA, 벡터 등이 제공된다. 이러한 핵산 및 벡터는 발현, 형질전환, 형질감염, 주입 등에 사용될 수 있다.

[0214] 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 상호작용, 공동국재화 요소, 또는 결합제는 링커에 의해 접속된다. 일부 실시양태에서, 링커는 요소들 사이에 원하는 양의 공간/거리를 제공하면서 신호 및 상호작용 또는 공동국재화 요소를 접속시킨다. 일부 실시양태에서, 링커는 신호 및 상호작용 요소 둘 모두로 하여금 각각의 복합체(예를 들어, 발광 복합체 및 상호작용 복합체)를 동시에 형성하도록 한다. 일부 실시양태에서, 링커는 발광 복합체의 형성을 촉진하는데 있어서 상호작용 요소를 보조한다. 일부 실시양태에서, 상호작용 복합체가 형성될 때, 각각의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그를 이들 각각의 상호작용 요소에 접속시키는 링커는 펩타이드 태그를 적절한 거리 및 입체 구조에 위치시켜 생물발광 복합체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 상호작용 또는 공동국재화 요소 및 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 링커에 의해 매우 근접하게(예를 들어, <4 단량체 단위) 유지된다. 일부 실시양태에서, 링커는 펩타이드 태그와 상호작용 요소 사이에 원하는 양의 거리(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6…10…20 이상의 단량체 단위)를 제공한다(예를 들어, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 상호작용 또는 공동국재화 요소 간에 원치않는 상호작용을 방지하기 위해, 입체적 고려를 위해, 상호작용 복합체 형성 시 비발광 요소의 적절한 배향을 허용하기 위해, 상호작용 복합체에서부터 발광 복합체까지 복합체 형성의 전파를 허용하기 위해, 기타 등등). 특정 실시양태에서, 링커는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그와 상호작용 요소 사이에 적절한 부착 화학을 제공한다. 링커는 또한 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 상호작용 또는 공동국재화 요소를 만드는 합성 과정을 개선시킬 수도 있다(예를 들어, 이들이 단일 단위로서 합성되도록 하고, 두 요소의 합성 후 접속을 허용하기 위해, 기타 등등).

[0215] 일부 실시양태에서, 링커는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 또는 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)를 상호작용 요소 또는 공동국재화 요소에 연결, 접속, 또는 테더링시킬 수 있는 임의의 적합한 화학적 모이어티이다. 일부 실시양태에서, 링커는 하나 이상의 반복 또는 비반복 단량체 단위(예를 들어, 핵산, 아미노산, 탄소 함유 중합체, 탄소 사슬 등)의 중합체이다. 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 상호작용, 공동국재화 요소 또는 결합제가 융합 단백질의 일부인 경우, 링커(존재하는 경우)는 전형적으로 아미노산 사슬이다. 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 상호작용 요소, 공동국재화 요소 또는 결합제가 개별 요소의 발현 후에 함께 테더링되는 경우, 링커는 펩타이드 태그 및 상호작용 또는 공동국재화 요소 상의 작용기와 각각 반응성인 작용기(또는 반응성) 기를 어느 한쪽 말단에 갖는 임의의 화학적 모이어티를 포함할 수 있다. 신호 및 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 및/또는 결합제를 테더링할 수 있는 임의의 적합한 모이어티는 링커로서 사용될 수 있다.

[0216] 다양한 링커가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 링커는 단일 공유 결합이다. 일부 실시양태에서, 링커는 1 내지 20개의 비수소 원자(예를 들어, C, N, P, O 및 S)를 갖는 선형 또는 분지형, 시클릭 또는 헤테로시클릭, 포화 또는 불포화 구조를 포함하고, 알킬, 에테르, 티오에테르, 이민, 카복실계, 아민, 에스테르, 카복사미드, 설폰아미드, 하이드라지드 결합 및 방향족 또는 헤테로방향족 결합의 임의의 조합으로 구성된다. 일부 실시양태에서, 링커는 20개보다 긴 비-수소 원자이다(예를 들어, 21개 비-수소 원자, 25개 비-수소 원자, 30개 비-수소 원자, 40개 비-수소 원자, 50개 비-수소 원자, 100개 비-수소 원자 등). 일부 실시양태에서, 링커는 C, N, P, O 및 S의 군으로부터 선택되는 1 내지 50개 비-수소 원자(수소 원자 외에 추가로)(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40,41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50개의 비수소 원자)를 포함한다.

[0217] 본원의 실시형태의 범위는 이용가능한 링커의 유형에 의해 제한되지 않는다. 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그, 폴리펩타이드 성분 및 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 또는 결합제는 직접 연결되거나(예를 들어, 링커는 단일 공유 결합으로 이루어짐), 또는 적절한 링커를 통해 연결된다. 실시양태는 임의의 특정 링커 기에 제한되지 않는다. 다양한 링커 기가 고려되며, 적합한 링커로는 알킬 기, 메틸렌 탄소 사슬, 에테르, 폴리에테르, 알킬 아미드 링커, 펩타이드 링커, 변형된 펩타이드 링커, 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG) 링커, 스트렙타비딘-비오틴 또는 아비딘-비오틴 링커, 폴리아미노산(예를 들어, 폴리리신), 작용기화된 PEG, 다당류, 글리코사미노글리칸, 수지상 중합체(WO93/06868 및 Tomalia 등 in Angew. Chem. Int. Ed. Engl 29:138-175 (1990), 전문이 본원에 참고로 포함됨], PEG-킬레이트제 중합체(W94/08629, WO94/09056 및 WO96/26754, 전문이 본원에 참고로 포함됨), 올리고뉴클레오타이드 링커, 인지질 유도체, 알케닐 사슬, 알키닐 사슬, 이황화물, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능하다(예를 들어, 효소적으로(예

를 들어, TEV 프로테아제 부위), 화학적으로, 광유도되는 것 등이다.

[0218] 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드), 인식 요소, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 결합제, 분석물, 기질 등은 고체 표면 또는 매트릭스에 부착(예를 들어, 임의의 적합한 화학을 통해)되거나 내부에 함유된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시스템 성분은 고체 표면 또는 매트릭스에 부착(예를 들어, 임의의 적합한 화학을 통해)되거나, 함유되고, 다른 성분은 고체 표면 또는 매트릭스에 첨가된다(예를 들어, 용액에서(예를 들어, 샘플에서)). 적절한 고체 표면으로는 비드(예를 들어, 자성 비드), 칩, 튜브, 플레이트, 입자, 막, 종이 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 고체 표면/매트릭스는 다음과 같은 임의의 적합한 물질로 제조된다: Ahlstrom CytoSep, 질산셀룰로오스, 아세트산셀룰로오스, 셀룰로오스(예를 들어, Whatman FTA-DMPK-A, B, C 카드; Whatman ET 3/Chr, Whatman protein saver 903 카드; Whatman Grade 1 여과지, Whatman FTA Elute, Ahlstrom 226 검체 수집 용지 등), Noviplex Plasma Prep Cards, 폴리프로필렌 막, PVDF, 니트로셀룰로오스 막(Millipore Nitrocellular Hi Flow Plus) 폴리테트라플루오로에틸렌 필름, 혼합 셀룰로오스 에스테르, 유리 섬유 매질(예를 들어, Whatman 유니필터 플레이트 유리 섬유 필터 막, Agilent 건성 매트릭스 스포팅 카드, Ahlstrom 등급 8950 등), 플라스틱(예를 들어, 폴리에스테르, 폴리프로필렌, 폴리테르설펜, 폴리(메타크릴레이트), 아크릴 중합체, 폴리테트라플루오레텐 등), 천연 및 합성 중합체(예를 들어, 중합체 혼합물, 코블록 중합체 등), 당(예를 들어, 풀루란, 트레할로스, 말토스, 자당, 셀룰로오스 등), 폴리아미드(예를 들어, 천연(예를 들어, 양모, 실크 등), 합성(예를 들어, 아라미드, 나일론 등) 등), 금속(예를 들어, 알루미늄, 카드뮴, 크롬, 코발트, 구리, 철, 망간, 니켈, 백금, 팔라듐, 로듐, 은, 금, 주석, 티타늄, 텅스텐, 바나듐, 아연 등), 합금(예를 들어, 알루미늄 합금(예를 들어, Al-Li, 알루멜(alumel), 두랄루민, 매그녹스(magnox), 자막(zamak) 등), 철 합금(예를 들어, 강철, 스테인리스강, 외과용 스테인리스강, 규소강, 공구강, 주철, 경철 등), 코발트 합금(예를 들어, 스텔라이트, 탈로나이트 등), 니켈 합금(예를 들어, 독일 은, 크로멜, 뮤 금속, 모넬 금속, 니크롬, 니크로실, 니실, 니티놀 등), 구리 합금(예를 들어, 베릴륨 구리, 빌론, 황동, 청동, 인청동, 콘스탄탄, 백동, 종청동, 데바르다 합금, 도금 금속, 양은, 노르딕 골드, 프린스 메탈, 톰바가 등), 은 합금(예를 들어, 스털링 실버 등), 주석 합금(예를 들어, 브리탄늄, 백랍, 땜납 등), 금 합금(일렉트럼, 화이트 골드 등), 아말감 등), ELISPot 플레이트, 면역검정 플레이트, 조직 배양 플레이트 등과 같은 임의의 적합한 재료로 제조된다.

[0219] 일부 실시양태에서, 발광 복합체의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 기존 루시퍼라제(예를 들어, 반딧불이 루시퍼라제, 레닐라(Renilla) 루시퍼라제, 오플로포러스(Oplophorus) 루시퍼라제, 강화된 오플로포러스 루시퍼라제로서, 미국 특허 출원 제2010/0281552호 및 미국 특허 출원 제2012/0174242호에 기재되어 있고, 이들의 전체 내용은 본원에 참고로 포함됨)의 임의의 부분에 100% 미만의 서열 동일성 및/또는 유사성으로 제공된다. 특정 실시양태는 서열번호 1(예를 들어, 완전한 야생형 오플로포러스 루시퍼라제 서열) 및/또는 서열번호 3(예를 들어, 완전한 NANOLUC 서열)의 전부 또는 일부(예를 들어, 펩타이드의 8개 이상의 아미노산, 약 25개 미만의 아미노산)와 100% 미만의 서열 동일성이 있는 폴리펩타이드 성분과 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그의 생물발광 복합체의 형성을 수반한다. 특정 실시양태는 서열번호 1(예를 들어, 완전한 야생형 오플로포러스 루시퍼라제 서열) 및/또는 서열번호 3(예를 들어, 완전한 NANOLUC 서열)의 전부 또는 일부(예를 들어, 펩타이드의 8개 이상의 아미노산, 약 25개 미만의 아미노산)와 100% 미만이지만, 40% 초과(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성이 있는 폴리펩타이드 성분과 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그로부터 생물발광 복합체의 형성을 수반한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분은 서열번호 1(예를 들어, 완전한 야생형 오플로포러스 루시퍼라제 서열) 및/또는 서열번호 3(예를 들어, 완전한 NANOLUC 서열)의 일부(예를 들어, 펩타이드의 8개 이상의 아미노산, 약 25개 미만의 아미노산)와 100% 미만의 서열 유사성으로 제공된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분은 서열번호 1(예를 들어, 완전한 야생형 오플로포러스 루시퍼라제 서열) 및/또는 서열번호 3(예를 들어, 완전한 NANOLUC 서열)의 일부(예를 들어, 펩타이드의 8개 이상의 아미노산, 약 25개 미만의 아미노산)와 100% 미만이지만, 40% 초과(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 유사성으로 제공된다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1(예를 들어, 완전한 야생형 오플로포러스 루시퍼라제 서열) 및/또는 서열번호 3(예를 들어, 완전한 NANOLUC 서열)의

약 25개 아미노산 이하의 일부와 100% 미만의 서열 동일성 및/또는 유사성이 있는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그가 제공되며, 이러한 펩타이드 2개는 적절한 조건(예를 들어, 상호작용 쌍에 의해 안정화되거나, 공동국재화 요소에 의해 근접해지는 등) 하에 서열번호 1(예를 들어, 완전한 야생형 오플로포러스 루시퍼라제 서열) 및/또는 서열번호 3(예를 들어, 완전한 NANOLUC 서열)의 다른 일부와 100% 미만이지만, 40% 초과(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 및/또는 유사성으로 조합될 때, 생물발광 복합체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1(예를 들어, 완전한 야생형 오플로포러스 루시퍼라제 서열) 및/또는 서열번호 3(예를 들어, 완전한 NANOLUC 서열)의 약 25개 아미노산 이하의 일부와 100% 미만의 서열 동일성 및/또는 유사성이 있는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그가 제공되며, 이러한 펩타이드 태그의 쌍은 적절한 조건(예를 들어, 상호작용 쌍에 의해 안정화되거나, 공동국재화 요소에 의해 근접해지는 등) 하에 서열번호 1(예를 들어, 완전한 야생형 오플로포러스 루시퍼라제 서열) 및/또는 서열번호 3(예를 들어, 완전한 NANOLUC 서열)의 다른 일부와 100% 미만이지만, 40% 초과(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 및/또는 유사성으로 조합될 때, 생물발광 복합체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 서열번호 1(예를 들어, 완전한 야생형 오플로포러스 루시퍼라제 서열) 및/또는 서열번호 3(예를 들어, 완전한 NANOLUC 서열)의 약 25개 아미노산 이하의 일부와 100% 미만이지만, 40% 초과(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 및/또는 유사성이 있는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그가 제공되며, 이러한 펩타이드의 쌍은 적절한 조건(예를 들어, 상호작용 쌍에 의해 안정화되거나, 공동국재화 요소에 의해 근접해지는 등) 하에 서열번호 1(예를 들어, 완전한 야생형 오플로포러스 루시퍼라제 서열) 및/또는 서열번호 3(예를 들어, 완전한 NANOLUC 서열)의 다른 일부와 100% 미만이지만, 40% 초과(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 및/또는 유사성을 갖는 폴리펩타이드와 조합될 때 생물발광 복합체를 형성한다. 이와 유사하게, 서열번호 1(예를 들어, 완전한 야생형 오플로포러스 루시퍼라제 서열) 및/또는 서열번호 3(예를 들어, 완전한 NANOLUC 서열)의 일부와 100% 미만이지만, 40% 초과(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 또는 유사성이 있는 폴리펩타이드 성분이 제공되며, 이러한 폴리펩타이드 성분은 적절한 조건 하에 서열번호 1(예를 들어, 완전한 야생형 오플로포러스 루시퍼라제 서열) 및/또는 서열번호 3(예를 들어, 완전한 NANOLUC 서열)의 다른 일부와 100% 미만이지만, 선택적으로 40% 초과(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 및/또는 유사성을 갖는 한 쌍의 펩타이드 태그와 조합될 때 생물발광 복합체를 형성한다. 일부 실시양태에서는 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 9, 및/또는 서열번호 10과 100% 미만의 서열 동일성 또는 유사성이 있는 펩타이드 태그가 제공된다. 일부 실시양태에서는 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 9, 및/또는 서열번호 10과 100% 미만이지만, 40% 초과(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 또는 유사성이 있는 펩타이드 태그가 제공된다. 일부 실시양태에서는 서열번호 23, 서열번호 25, 및또는 서열번호 29와 100% 미만의 서열 동일성 또는 유사성이 있는 펩타이드 태그가 제공된다. 일부 실시양태에서는 서열번호 23, 서열번호 25, 및/또는 서열번호 29와 100% 미만이지만, 40% 초과(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 또는 유사성이 있는 펩타이드 태그가 제공된다. 일부 실시양태에서는 서열번호 5 및/또는 서열번호 8과 100% 미만의 서열 동일성 또는 유사성이 있는 폴리펩타이드 성분이 제공된다. 일부 실시양태에서는 서열번호 17 및/또는 서열번호 27과 100% 미만의 서열 동일성 또는 유사성이 있는 폴리펩타이드 성분이 제공된다. 일부 실시양태에서는 서열번호 5, 서열번호 8, 및/또는 서열번호 27과 100% 미만이지만, 40% 초과(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 또는 유사성이 있는 폴리펩타이드 성분이 제공된다. 일부 실시양태에서는 서열번호 17과 100% 미만이지만, 40% 초과(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 또는 유사성이 있는 폴리펩타이드 성분이 제공된다.

[0220] 일부 실시양태에서, 본원의 세트, 키트 또는 시스템 중의 하나 이상(예를 들어, 모든)의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 루시퍼라제의 일부(예를 들어, 서열번호 1, 서열번호 3 등)와 100% 서열 동일성을 포함한다.

[0221] 일부 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에 사용되는 펩타이드 태그(예를 들어, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드; β9/β10-유사 디펩타이드 등)는 서열번호 6, 서열번호 7, 서열

번호 9, 서열번호 10, 서열번호 23, 서열번호 25, 서열번호 29로부터 하나 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 첨가를 갖는 펩타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드 태그는 서열번호 13과 적어도 40%(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75% , >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%) 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드 태그는 서열번호 13에 비해 6개 이하(예를 들어, 6, 5, 4, 3, 2, 1개 또는 이들 사이의 범위)의 치환(예를 들어, 보존적 치환, 반보존적 치환, 비보존적 변전 등)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드 태그는 서열번호 25와 적어도 40%(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%) 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드 태그는 서열번호 25에 비해 6개 이하(예를 들어, 6, 5, 4, 3, 2, 1개, 또는 이들 사이의 범위)의 치환(예를 들어, 보존적 치환, 반보존적 치환, 비보존적 변전 등)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드 태그는 서열번호 23과 적어도 40%(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드 태그는 서열번호 23에 비해 6개 이하(예를 들어, 6, 5, 4, 3, 2, 1개, 또는 이들 사이의 범위)의 치환(예를 들어, 보존적 치환, 반보존적 치환, 비보존적 변전 등)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드 태그는 서열번호 25와 적어도 40%(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드 태그는 서열번호 25에 비해 6개 이하(예를 들어, 6, 5, 4, 3, 2, 1개, 또는 이들 사이의 범위)의 치환(예를 들어, 보존적 치환, 반보존적 치환, 비보존적 변전 등)을 포함한다.

[0222] 일부 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에 사용되는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 본원 및 본원에 제공된 표에 개시된 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에 사용되는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10)) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 본원 및 본원에 제공된 표에 개시된 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및 폴리펩타이드에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 첨가를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에 사용되는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 본원 및 본원에 제공된 표에 개시된 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및 폴리펩타이드와 적어도 40%(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다.

[0223] 일부 실시양태에서, 본원의 실시양태에 사용되는 디펩타이드 및 트리펩타이드는 본원에 기재된 및/또는 본원의 표에 열거된 펩타이드의 임의의 적합한 조합을 포함한다.

[0224] 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 또는 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 하나 이상의 부가적인 요소(예를 들어, 인식 요소, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 검출가능한 요소(예를 들어, 형광단(예를 들어, BRET를 촉진하는 것)), 관심 단백질, HALOTAG 등)에 연결(예를 들어, 화학적으로) 또는 융합된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 또는 폴리펩타이드 성분은 cyOFP(예를 들어, 미국 특허 제9,908,918호에 기재된 것과 같은 안타레스(Antares) 작제물에서; 전문이 본원에 참고로 인용됨) 또는 다른 형광 단백질(예를 들어, BRET를 촉진하기 위해)에 연결되거나 융합된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 또는 폴리펩타이드 성분은 부가적인 요소와 폴리펩타이드 성분의 화학적 접합을 촉진하기 위해 하나 이상의 화학적 변형 및/또는 비천연 아미노산 또는 아미노산 유사체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에는 수여자(acceptor) 형광 단백질에 융합된 단일 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 또는 폴리펩타이드 성분이 제공된다. 일부 실시양태에서, 2개 이상의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드 성분은 수여자 형광 단백질에 융합된다(예를 들어, 샌드위치 융합체). 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 또는 폴리펩타이드 성분은 2개 이상의 수여자 형광 단백질(예를 들어, 샌드위치 융합체)에 융합된다. 일부 실시양태에서, LgTrip 폴리펩타이드(예를

들어, 본원에 기재된 β_{1-8}-유사 폴리펩타이드)는 단일 형광 단백질(예를 들어, cyOFP)에 융합되거나, 2개의 형광 단백질(예를 들어, cyOFP의 2개 카피) 사이에 샌드위치 융합체로 위치된다.

[0225] 일부 실시양태에서, 본 발명에 사용되는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)에는 부가적인 요소(예를 들어, 인식 요소, 상호작용 요소 등)에 대한 화학적 접합에 적합한 반응성 기가 혼입되어 있다. 이들 반응성 기는 N-말단, C-말단 또는 서열 내에 존재할 수 있다. 이들 반응성 기는 선택적으로 링커를 사용하여 펩타이드에 부착될 수 있다. 일부 경우에, 반응성 기를 보유하는 이러한 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드는 표준 합성법을 사용하여 합성될 수 있고 원하는 기를 보유하는 비천연 아미노산에 혼입될 수 있다. 일부 경우에, 반응성 기는 천연 아미노산(예를 들어, 시스테인의 설프하이드릴)에 존재할 수 있다. 반응성 기를 보유하는 펩타이드 태그와 반응하도록 의도된 부가적인 요소는 단백질, 항체, 핵산, 약물 또는 형광단과 같은 소분자 또는 표면일 수 있다. 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그에는 생물직교 또는 클릭 화학을 사용하여 부가적인 요소에 화학적 또는 생물학적으로 도입된 반응성 파트너와 특이적으로 반응하도록 설계된 반응성 기가 혼입될 수 있다. 예시적인 클릭 반응은 구리 촉매된 클릭으로서, 여기서 펩타이드 태그는 알킬 또는 아지드를 보유하고 부가적인 요소는 상보적인 기를 보유한다. 적절한 구리 촉매의 존재하에 이들 두 종을 함께 혼합하면, 펩타이드가 트리아졸을 통해 부가적인 요소에 공유 접합되도록 한다. 다른 많은 생물직교 반응이 보고되었고(예를 들어, Patterson, D. M., 등(2014). "Finding the Right (Bioorthogonal) Chemistry." ACS Chemical Biology 9(3): 592-605.), 상보적 반응성 종이 혼입된 부가적인 요소와 펩타이드 태그는 본 발명의 실시양태이다.

[0226] 본 발명의 또 다른 실시양태는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및/또는 천연 발생의 아미노산과 반응하는 반응성 기를 보유하는 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)이다. 예시적인 반응성 기는 시스테인과의 반응을 위한 말레이미드 및 리신과의 반응을 위한 숙신이미딜 에스테르를 포함한다. 반응성 기의 보다 포괄적인 목록은 Koniev, O. and A. Wagner (2015). "Developments and recent advancements in the field of endogenous amino acid selective bond forming reactions for bioconjugation." Chem Soc Rev 44: 5495-5551에서 찾아볼 수 있다. 이들 반응성 기는 펩타이드 합성을 통해 또는 펩타이드 태그의 다른 화학적 변형을 통해 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드/폴리펩타이드 상에 화학적으로 또는 생물학적으로 도입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩타이드 태그는 보호된 형태로 존재하여(Isidro-Llobet, A., 등 (2009). "Amino Acid-Protecting Groups." Chemical Reviews 109(6): 2455-2504; 본원에 전체가 참고로 포함됨), 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드/폴리펩타이드 자체가 반응성 기와 반응하는 것을 방지한다. 이러한 반응성 기는 선택적인 방식으로 또는 무작위 방식으로 단백질과 반응하여 하나의 접합체 또는 접합체의 혼합물을 산출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 일정한 단일 접합체 또는 혼합물이 본 발명에 성공적으로 사용될 수 있다.

[0227] 부가적인 요소(예를 들어, 인식 요소, 상호작용 요소 등)에 화학적 접합하기에 적합한 반응성 기를 보유하는 본원에 기재된 펩타이드의 예(예를 들어, β9-유사(SmTrip9) 및 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드; β9/β10-유사 디펩타이드 등)는 도 95 내지 98에 표시된다. 반응성 기 및 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드/폴리펩타이드의 다른 조합은 본원의 범위 내에 있다.

[0228] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 형광단 또는 형광 단백질과 같은 검출가능한 요소에 융합 또는 접합된다. 이러한 실시양태에서, 생물발광 복합체 및 결과적으로 생성되는 생물발광을 형성하는 상보성은 BRET 및 부착된 검출가능한 요소(예를 들어, 형광단 또는 형광 단백질)로부터의 여기/방출을 초래한다. 이러한 실시양태에서, 생물발광 복합체는 BRET 에너지 공여자이고, 복합체의 성분(예를 들어, 펩타이드 태그 또는 폴리펩타이드 성분)에 부착된 검출가능한 요소(예를 들어, 형광단 또는 형광 단백질)는 BRET 에너지 수여자이다.

[0229] 본원에 설명된 삼분할/다분할 상보성 시스템과 함께 BRET 시스템에 사용하기에 적합한 형광단은 다음을 포함하지만, 여기에 제한되는 것은 아니다: 크산텐 유도체(예를 들어, 플루오레세인, 로다민, 오레곤 그린, 에오신, 텍사스 레드 등), 시아닌 유도체(예를 들어, 시아닌, 인도카보시아닌, 옥사카보시아닌, 티아카보시아닌, 메로시아닌 등), 나프탈렌 유도체(예를 들어, 단실 및 프로단 유도체), 옥사디아졸 유도체(예를 들어, 피리딜옥사졸,

니트로벤족사디아졸, 벤족사디아졸 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 옐로우 등), 아릴메틴 유도체(예를 들어, 아우라민, 크리스탈 바이올렛, 말라카이트 그린 등), 테트라피롤 유도체(예를 들어, 포르핀, 프탈로시아닌, 빌리루빈 등), CF 염료(Biotium), BODIPY(Invitrogen), ALEXA FLOUR(Invitrogen), DYLIGHT FLUOR(Thermo Scientific, Pierce), ATTO 및 TRACY(Sigma Aldrich), FluoProbes(Interchim), DY 및 MEGASTOKES(Dyomics), SULFO CY 염료(CYANDYE, LLC), SETAU 및 SQUARE DYES(SETA BioMedicals), QUASAR 및 CAL FLUOR 염료(Biosearch Technologies), SURELIGHT DYES(APC, RPE, PerCP, 피코빌리솜(Phycobilisomes))(Columbia Biosciences), APC, APCXL, RPE, BPE(Phyco-Biotech), 자가형광 단백질(예를 들어, YFP, RFP, mCherry, mKate), 양자점 나노결정 등. 일부 실시양태에서, 형광단은 미국 특허 출원 일련번호 제13/682,589호에 기재된 것과 같은 로다민 유사체(예를 들어, 카복시 로다민 유사체)이며, 상기 문헌의 전체내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0230] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 형광단 또는 형광 단백질(예를 들어, 녹색 형광 단백질(GFP), 강화 GFP(EGFP), 청록색 형광 단백질(CFP), 황색 형광 단백질(YFP) 및 이들의 변이체)과 같은 검출가능한 요소에 융합 또는 접합된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 펩타이드 태그 또는 폴리펩타이드 성분은 전체 내용이 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제9,908,918호에 기재된 것과 같은, 청록색-여기성 주황색-적색 형광 단백질(CyOFP)에 융합되거나 접합된다. 일부 실시양태에서, 미국 특허 제9,908,918호에 기재된 CyOFP 및 BRET 시스템은 본원에 기재된 펩타이드 태그 및/또는 폴리펩타이드 성분(예를 들어, CyOFP-(β_9-유사 펩타이드), CyOFP-(β_{10}-유사 펩타이드), CyOFP-(β_{1-8}-유사 폴리펩타이드), CyOFP-(β_{9-10}-유사 펩타이드), CyOFP-(β_9-유사 펩타이드)-CyOFP, CyOFP-(β_{10}-유사 펩타이드)-CyOFP, CyOFP-(β_{1-8}-유사 폴리펩타이드)-CyOFP, CyOFP-(β_{9-10}-유사 펩타이드)-CyOFP 등)에 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및/또는 폴리펩타이드 성분에 연결된 CyOFP를 포함하는 이러한 시스템은 본원에서 "안타레스 작제물" 또는 "안타레스 시스템"으로 지칭될 수 있다. 이러한 BRET 시스템은 특정 이미지화 적용예에서 특히 유용하다(Schaub, F. X., 등 (2015) "Fluorophore-NanoLuc BRET Reporters Enable Sensitive In Vivo Optical Imaging and Flow Cytometry for Monitoring Tumorigenesis." Cancer Research 75(23): 5023-5033; 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0231] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 구성적 BRET 시스템(예를 들어, 안타레스 유사 시스템)에 사용하기 위해 형광단(예를 들어, 직접 또는 링커를 통해)에 연결된다. 구성적 BRET 시스템에서, 방출 스펙트럼은 생물발광 스펙트럼에서 형광단 스펙트럼으로 이동한다(예를 들어, 더 나은 감도, 더 낮은 산란, 원하는 방출 파장 등을 위해). 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및/또는 폴리펩타이드 성분은 기능적 센서로서 사용된다(예를 들어, 세포/세포내/세포간 과정을 모니터링하기 위해(예를 들어, 칼슘 유동 또는 전압을 검출하기 위해(Suzuki, K., 등 (2016). "Five colour variants of bright luminescent protein for real-time multicolour bioimaging." Nature Communications 7: 13718.; Inagaki, S., 등 (2017). "Genetically encoded bioluminescent voltage indicator for multi-purpose use in wide range of bioimaging." Sci Rep 7: 42398; 전체가 본원에 참고로 포함됨)), 이미지화하기 위해, 광유전학 등을 위해).

[0232] 일부 실시양태에서, 2개 이상의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 다수의 입체구조에 접근할 수 있는 단일 상호작용 요소에 부착된다. 하나의 입체구조에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드는 발광 복합체를 형성할 수 없다. 입체구조가 변경되면, 즉 자극에 반응 시, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 생물발광 복합체를 형성할 수 있는 입체구조가 된다. 일 예로서, SmTrip9 펩타이드와 SmTrip10 펩타이드는 LgTrip과 푸리마진의 존재하에서도 발광 복합체를 형성하지 않도록 칼모듈린에 접합될 수 있다. 칼슘에 노출되면, 칼모듈린의 입체구조적 변화는 LgTrip을 첨가하면 푸리마진이 있을 때 생물발광되는 복합체를 만드는 위치로 SmTrip9 펩타이드와 SmTrip10 펩

타이드를 가져온다. 칼슘 및 기타 자극(pH, 전압 등)에 대한 많은 다른 바이오센서는 문헌에 알려져 있다.

[0233] 일부 실시양태에서, 본원의 시스템은 다중체성(multiplexable) 분석물 검출에 사용된다. 일부 실시양태에서, 본 발명에서 사용되는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)는 상호작용 요소 및 리포터 요소 둘 모두에 접합된다. 일부 실시양태에서, 상호작용 요소는 항체 등이고, 리포터 요소는 소분자 형광단이다. 일부 실시양태에서, 상이한 병원체(예를 들어, 지카 바이러스, 뎅기 바이러스 등)에 대한 항체는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, SmTrip9 펩타이드) 및 상이한 구별가능한 파장을 가진 형광단에 접합된다. 이 실시양태에서, 항체가 이의 항원에 결합 시 형성된 발광 복합체는 생물발광 공명 에너지 전달로 인해 결합된 형광단의 방출 파장에서 빛을 방출한다. 이것은 항체가 모두 동일한 웰, 장치 등에 존재할 수 있도록 하고, 검출된 항원의 정체가 형성된 발광 복합체에 의해 방출되는 빛의 색상에 의해 결정되도록 한다.

[0234] 일부 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에서 사용되는 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 서열번호 5 및/또는 서열번호 8로부터 하나 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 첨가를 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 11과 적어도 40%(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 11에 비해 100개 이하(예를 들어, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1개 또는 이들 사이의 범위)의 치환(예를 들어, 보존적 치환, 반보존적 치환, 비보존적 변전(substation) 등)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 17과 적어도 40%(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 17에 비해 100개 이하(예를 들어, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1개 또는 이들 사이의 범위)의 치환(예를 들어, 보존적 치환, 반보존적 치환, 비보존적 변전 등)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 17, 서열번호 21, 및/또는 서열번호 302와 적어도 40%(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%) 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 17, 서열번호 21, 및/또는 서열번호 302에 비해 100개 이하(예를 들어, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1개 또는 이들 사이의 범위)의 치환(예를 들어, 보존적 치환, 반보존적 치환, 비보존적 변전 등)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 788과 적어도 40%(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%)의 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 788에 비해 100개 이하(예를 들어, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1개 또는 이들 사이의 범위)의 치환(예를 들어, 보존적 치환, 반보존적 치환, 비보존적 변전 등)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 789와 적어도 40%(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >98%, >99%) 서열 동일성 또는 유사성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 789에 비해 100개 이하(예를 들어, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1개 또는 이들 사이의 범위)의 치환(예를 들어, 보존적 치환, 반보존적 치환, 비보존적 변전 등)을 포함한다.

[0235] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 하나 이상의 부가적인 요소(예를 들어, 인식 요소, 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 검출가능한 요소(예를 들어, 형광단(예를 들어, BRET 촉진용)), 관심 단백질, HALOTAG 등)에 연결(예를 들어, 화학적으로)되거나 융합된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 cyOFP(예를 들어, 미국 특허 번호 9,908,918에 기술된 것과 같은 안타레스 작제물에서; 문헌의 전체내용은 본원에 참고로 포함됨) 또는 다른 형광단백질(예를 들어, BRET 촉진용)에 연결되거나 융합된다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 부가적인 요소와 폴리펩타이드 성분의 화학적 접합을 촉진하기 위해 하나 이상의 화학적 변형 및/또는 비천연 아미노산 또는 아미노산 유사체를 포함한다.

[0236] 일부 실시양태에서, 펩타이드 태그(예를 들어, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드; β9/β10-유사 디펩타이드 등) 및/또는 펩타이드 성분은 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 서열번호 11, 서열번호 13, 서열번호 17, 서열번호 21, 서열번호 23, 서열번호 25, 서열번호 27, 서열번호 29, 서열번호 51, 서열번호 302(또는 이들의 임의의 조합) 중 하나 이상(예를 들어,

전부)과 동일하지 않고, 및/또는 정확한 하위서열이 아니다. 다른 실시양태에서, 펩타이드 태그 및/또는 펩타이드 성분은 서열번호 1, 서열번호 3, 서열번호 5, 서열번호 7, 서열번호 9, 서열번호 11, 서열번호 13, 서열번호 17, 서열번호 21, 서열번호 23, 서열번호 25, 서열번호 27, 및/또는 서열번호 29, 서열번호 51, 서열 302(또는 이들의 임의의 조합) 중 하나 이상(예를 들어, 전부)과 동일하고/하거나 정확한 하위서열이다.

[0237] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 서열번호 3의 일부에 상응하고, 이와 실질적인 서열 동일성(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >99%, 100%)을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 3의 위치 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 내지 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 153(예를 들어, 위치 1 내지 148)에 상응하고, 이와 실질적인 서열 동일성(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >99%, 100%)을 포함한다.

[0238] 일부 실시양태에서, 펩타이드 태그(β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드)는 서열번호 3의 일부에 상응하고, 이와 실질적인 서열 동일성(예를 들어, >40%, >50%, >60%, >70%, >80%, >90%, 100%)을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 펩타이드 태그는 서열번호 3의 위치 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 163, 또는 164 내지 166, 167, 168, 169, 170, 또는 171(예를 들어, 위치 160-171)에 상응하고 이와 실질적인 서열 동일성(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >99%, 100%)을 포함한다.

[0239] 일부 실시양태에서, 펩타이드 태그(β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 펩타이드)는 서열번호 3의 일부에 상응하고 이와 실질적인 서열 동일성(예를 들어, >40%, >50%, >60%, >70%, >80%, >90 %, 100%)을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 펩타이드 태그는 서열번호 3의 위치 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 153 내지 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 163, 또는 164에 상응하고 이와 실질적인 서열 동일성(예를 들어, >40%, >45%, >50%, >55%, >60%, >65%, >70%, >75%, >80%, >85%, >90%, >95%, >99%, 100%)을 포함한다.

[0240] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분, 예를 들어 β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드), 제1 펩타이드 태그(β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 펩타이드) 및 제2 펩타이드 태그(β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드)는 함께 서열번호 3의 길이의 적어도 90%에 상응하고 이와 실질적인 서열 동일성(예를 들어, >40%, >50%, >60%, >70%, >80%, >90%, 100%)을 포함한다.

[0241] 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 서열번호 1 및/또는 서열번호 3에 비해 하나 이상의 치환을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 3 또는 이의 일부(서열번호 11, 서열번호 17 등)와 40% 이상(예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%)의 서열 동일성을 포함하지만, 서열번호 17에 비해 위치 4, 30, 42, 및/또는 106 중 하나 이상에 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 17에 비해 E4D 치환을 포함한다. 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 17에 비해 위치 30에 A, D, E, G, K, L, M, N, Q, S, T, V, 또는 Y를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 17에 비해 위치 42에 A, C, F, G, I, L, M, S, T, 또는 V를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 17에 비해 위치 106에 D, K, 또는 Q를 포함한다.

[0242] 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 서열번호 19, 21, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 및 131(또는 이의 rβ1-5-유사, β1-6-유사 또는 β1-7-유사 부분) 중 하나 이상과 70% 이상(예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 또는 이들 사이의 범위)의 서열 동일성 및/또는 서열 유사성을 포함하는 인공 서열이다. 일부 실시양태에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 19, 21, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129 및 131(또는 이의 rβ1-5-유사, β1-6-유사 또는 β1-7-유사 부분) 중 하나의 전부 또는 일부(예를 들어, 50개 아미노산, 60개 아미노산, 70개 아미노산, 80개 아미노산, 90개 아미노산, 100개 아미노산, 110개 아미노산, 120개 아미노산, 130개 아미노산, 140개 이상, 또는 이들 사이의 범위)를 포함하는 인공 서열이다. 일부 실시양태

에서, 폴리펩타이드 성분은 서열번호 19, 21, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 및 131(또는 이의 rβ1-5-유사, β1-6-유사 또는 β1-7-유사 부분) 중 하나로 이루어지는 서열이다.

[0243] 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그((예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)는 표 1, 표 9, 표 10에 열거된 하나 이상의 펩타이드 서열, 또는 이들의 디펩타이드/트리펩타이드 조합과 70% 이상(예를 들어, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100% 또는 이들 사이의 범위)의 서열 동일성 및/또는 서열 유사성을 포함하는 인공 서열이다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 성분은 표 1, 표 9, 표 10에 열거된 펩타이드 서열, 또는 이들의 디펩타이드/트리펩타이드 조합 중 하나의 전부 또는 일부(예를 들어, 5개 아미노산, 6개 아미노산, 7개 아미노산, 8개 아미노산, 9개 아미노산, 10개 아미노산, 11개 아미노산, 12개 아미노산, 13개 아미노산, 14개 이상, 또는 그 사이의 범위)를 포함하는 인공 서열이다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 성분은 표 1, 표 9, 표 10에 열거된 펩타이드 서열, 또는 이의 디펩타이드/트리펩타이드 조합 중 하나로 이루어지는 서열이다.

[0244] 본원에서 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드, 예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)로 지칭되지만, 일부 실시양태에서, 본원의 범위에 속하는 생물발광 복합체의 하나 이상의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 성분은 상호작용 요소, 공동국재화 요소, 결합제, 관심 단백질, 관심 분자, 또는 임의의 다른 모이어티에 부착되지 않는다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 성분 중 하나 또는 둘 모두는 폴리펩타이드 및 다른 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 성분과 상호작용하여 다른 요소에 융합되거나 달리 테더링됨이 없이 발광 복합체를 형성한다.

[0245] 일부 실시양태에서, 발광 복합체의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드), 공동국재화 요소 및/또는 상호작용 요소는 합성 펩타이드/폴리펩타이드, 하나 이상의 비천연 아미노산을 함유하는 펩타이드/폴리펩타이드, 하나 이상의 아미노산 유사체를 함유하는 펩타이드/폴리펩타이드, 펩타이드/폴리펩타이드 모방체, 접합된 합성 펩타이드(예를 들어, 작용기(예를 들어, 형광단, 발광 기질 등)에 접합됨) 등을 포함한다.

[0246] 본원에는 기초 연구, 의학 연구, 분자 진단 등을 포함한 다양한 분야에서 유용한 조성물 및 방법이 제공된다. 본원에 기재된 시약 및 검정은 임의의 특정 적용예에 제한되지 않으며, 임의의 유용한 적용예가 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주되어야 할지라도, 다음은 현재 청구된 발명을 사용하는 예시적인 검정, 키트, 분야, 실험 장치 등이다.

[0247] 본원의 실시양태를 이용하는 전형적인 적용예는 단백질 이량체화(예를 들어, 이종이량체, 동종이량체), 단백질-단백질 상호작용, 단백질-RNA 상호작용, 단백질-DNA 상호작용, 표적에 결합하는 항체(또는 다른 인식 요소) 결합, 핵산 혼성화, 단백질-소분자 상호작용, 분석물 정량 또는 검출, 또는 분자 실체의 임의의 다른 조합의 모니터링/검출을 수반한다. 예시적인 실시양태에서, 제1의 관심 실체는 제1의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)에 부착되고, 제2의 관심 실체는 제2의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)에 부착된다. 특정 검정 조건(예를 들어, 발광 복합체의 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드) 및 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체 기질의 존재 하에) 하에 검출가능한 신호가 생성된다면, 제1 및 제2 실체의 상호작용 및/또는 공동국재화가 추정된다. 이러한 검정은 임의의 적합한 조건(예를 들어, 시험관내, 생체내, 동일계내, 전체 동물 등) 하에서 분자 상호작용 및/또는 국재화를 모니터링하는 데 유용하며, 예를 들어 약물 발견, 분자 경로 해명, 복합 조립체의 평형 또는 동역학 측면의 연구, 고처리량 스크리닝, 근접 센서 등에 사용된다.

[0248] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 시스템 및 방법은 분석물, 분석물들, 분석물들의 공동국재화, 및/또는 분석물들의 분자 상호작용에 대한 검출, 정량, 분석, 특성화 등에 유용하다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이

드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이들의 디펩타이드 및 트리펩타이드)는 분석물에 테더링/융합된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 표적 분석물에 결합하는 인식 요소 작용제에 테더링/융합된다.

[0249] 본원의 실시양태에서 사용(예를 들어, 분석)되는 적합한 분석물로는 핵산(예를 들어, DNA, RNA, miRNA 등), 단백질(예를 들어, 박테리아 항원, 바이러스 항원, 바이오마커, 항체 등), 소분자, 독소, 바이오마커, 환경 또는 식품 오염물질, 계면활성제, 병원체(예를 들어, 바이러스 항원 및 단백질, 박테리아 항원 및 단백질 등), 약물(예를 들어, 치료 약물, 남용 약물 등), 비타민, 사이토카인, 항체(예를 들어, 자가항체, 감염성 질환 노출, 치료 약물 모니터링, 항-HLA 이식 거부 반응 등), 세포, 세포 수용체 단백질, 바이오마커 기반 진단, 무세포 핵산 및 비-세포 유리 핵산(예를 들어, DNA, RNA, mRNA, miRNA 등), 핵산 SNP, 추출된 핵산, 증폭되지 않은 핵산 샘플, 게놈 DNA, ssDNA, 박테리아 내성 유전자, 면역복합체(예를 들어, 항원:항체 복합체, 항원:보체 복합체 등), 혈당, 호르몬, 대사산물, 미생물, 기생충, 효소, 전사인자, 금속 이온/중금속 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0250] 본원의 실시양태에서 사용(예를 들어, 펩타이드 태그에 융합/테더링, 분석물에 결합 등)되는 적합한 인식 요소 또는 결합 모이어티로는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다: 항체(예를 들어, 단클론, 다클론, 재조합, 동물 유래, 자가항체, 생물치료제 등), 항체 가변 중쇄, 항체 가변 경쇄, 항체 결합 단편(Fab)[F(ab)'2], 낙타류, 단일 사슬 가변 단편(scFv), 단량체 단백질, 수용체 도메인, 아피바디(affibody), 모노바디(monobody), 천연 및 유도체화된 핵산 압타머(예를 들어, RNA 압타머, DNA 압타머, 화학적 변형 압타머 등), 펩타이드 핵산(PNA), 잠금 핵산(LNA), 헥시톨 핵산(HNA), 단백질 A, G, L, M 및/또는 이의 도메인, 서열 특이적 올리고뉴클레오타이드 프로브(예를 들어, DNA 프로브, RNA 프로브 등), 소분자 약물, 항체-올리고뉴클레오타이드 접합체, 다르핀, 나노바디, 아피머, 아디론, 안티칼린, 파지, 자성 입자(예를 들어, 직접 표지 또는 태그화된 인식 요소로 표지됨), 직접 표지되거나 태그화된 인식 요소로 표지된 나노입자(예를 들어, 폴리스티렌 나노스피어 등), 스트렙타비딘, 항원 등. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 올리고뉴클레오타이드 인식 요소 또는 결합 모이어티에 연결된다. 이러한 작제물은 핵산(예를 들어, DNA, RNA 등) 상보성 및/또는 검출에 사용될 수 있다. 예시적인 펩타이드/올리고머 프로브는 도 99에 도시되어 있다. 이러한 예시적인 작제물에서, 반응성 기(예를 들어, 아지도 기(예를 들어, N-말단, C-말단, 내부 등) 또는 본원의 다른 반응성 기)를 포함하는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드는 상보적 반응성 기(예를 들어, 알킨 기(예를 들어, 5'-말단, 3'-말단, 내부 등) 또는 본원의 다른 반응성 기)를 포함하는 올리고뉴클레오타이드에 접합된다. 예시적인 실시양태에서, 펩타이드 올리고뉴클레오타이드 프로브는 성분 및 시약(예를 들어, 올리고뉴클레오타이드(1 mg, 161 nmol, 수중); 트리에틸암모늄 아세테이트 완충액(40 uL, 수중 1M); 아미노구아니딘 염산염(8 uL, 50 mM, 수중), 펩타이드(2.8 mg, 1.93 umol, DMSO 중); 구리(II) TBTA 용액(1:1 물/DMSO 중 10mM); 아스코르브산 용액(수중 50 mM); 최종 부피는 300uL, 1:1 물:DMSO)을 조합하고; 60℃에서 30분 동안 볼텍싱 및 가열하고; Illustra NAP-5 컬럼을 사용하여 여과하고; 완충액을 RNase 및 DNase가 없는 TE 완충액으로 교환하고; -20℃에서 보관하여 제조한다. 분자 상호작용이 모니터링/검출되는 실시양태에서, 신호의 유의미한 증가가 연합된 제1 및 제2 실체의 상호작용(예를 들어, 결합) 시에 검출가능/측정가능하도록 서로에 대해 친화도를 갖는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분이 선택된다. 일부 실시양태에서, 하나 또는 둘 모두(이상)의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 다른 펩타이드 태그 및/또는 폴리펩타이드 성분에 대한 친화도가 충분히 낮아서, 연합된 제1 및 제2 실체 사이의 상호작용(예를 들어, 결합)의 부재 하에서 배경 발광만이 검출된다. 다른 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분은 연합된 제1 실체와 제2 실체 사이의 상호작용의 부재 하에 복합체를 형성하고 신호를 생성할 것이지만, 신호는 연합된 제1 및 제2 실체의 상호작용(예를 들어, 결합) 시에 증가된다(예를 들어, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 10^2배, 10^3배, 10^4배, 10^5배, 10^6배 이상 또는 이들 사이의 범위).

[0251] 공동국재화가 모니터링/검출되는 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 서로 친화도가 있는 것으로 선택되어, 발광 복합체의 신호는

연합된 제1 및 제2 실체의 상호작용(예를 들어, 결합)이 없는 경우에도 검출가능/측정가능하다. 이러한 실시양태에서, 연합된 제1 및 제2 실체가 공동국재화되는 경우(예를 들어, 동일한 조직 내, 동일한 세포 내, 동일한 세포하 구획 내 등), 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그와 폴리펩타이드 성분은, 제1 실체와 제2 실체가 서로 상호작용하는지 여부에 관계없이 복합체화하고 신호를 방출할 것이다(코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체의 존재 하에). 일부 실시양태에서, 2개 이상(예를 들어, 둘 모두, 전부)의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 다른 성분에 대해 충분히 높은 친화도가 있어, 연합된 제1 실체와 제2 실체 사이에 상호작용(예를 들어, 결합) 없이 발광이 검출된다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 실체의 상호작용 시에 신호의 현저한 증가는 검출되지 않는다. 다른 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분은 연합된 제1 실체와 제2 실체 사이에 상호작용의 부재 하에 복합체를 형성하고 신호를 생성할 것이지만, 신호는 연합된 제1 및 제2 실체의 상호작용(예를 들어, 결합) 시에 증가된다(예를 들어, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 10^2배, 10^3배, 10^4배, 10^5배, 10^6배 이상, 또는 이들 사이의 범위).

[0252] 일부 실시양태에서, 알려진 특성(예를 들어, 스펙트럼 특성, 상호 친화도 등)을 갖는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 관심 있는 상호작용 쌍의 친화도를 해명하거나 상호작용을 이해하는 데 사용된다. 다른 실시양태에서, 잘 특성화된 상호작용 쌍은 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 세트의 하나 이상의 요소와 폴리펩타이드 성분의 특성(예를 들어, 스펙트럼 특성, 상호 친화도 등)을 결정하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 공지된 특성(예를 들어, 스펙트럼 특성, 상호 친화성 등)을 갖는 폴리펩타이드 성분 및 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 관심 있는 공동국재화 쌍(예를 들어, 원하는 조건에서)의 공동국재화를 특성화/모니터하는데 사용된다.

[0253] 본원에 기재된 실시양태는 약물 스크리닝 및/또는 약물 개발에 사용될 수 있다. 예를 들어, 소분자 약물 또는 소분자의 전체 라이브러리와 관심 표적 단백질(예를 들어, 치료 표적)의 상호작용은 하나 이상의 관련 조건(예를 들어, 생리학적 상태, 질병 상태 등) 하에서 모니터링된다. 이러한 검정은 약물 후보(또는 후보 라이브러리)에 부착된 제1 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 치료 표적에 부착된 제2 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)를 포함할 수 있고; 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드) 및 기질의 존재 하의 발광은 후보와 표적의 상호작용 및/또는 공동국재화를 나타낸다.

[0254] 본원의 일부 실시양태는 생물학적 샘플에서 환자의 치료 약물 모니터링 뿐만 아니라 약물(예를 들어, 인간의 남용 약물)에 대한 모니터링을 위한 진단 또는 범죄 환경에 사용된다. 예를 들어, 약물 분석물을 인식하는 2개의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그화된 결합 모이어티(예를 들어, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)에 의해 별도로 태그화된 결합 모이어티)는 이러한 실시양태를 촉진한다. 일부 실시양태에서, 샘플 중 태그화되지 않은 표적을 식별하기 위해 본원에 기재된 시스템에 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드-태그화된 표적을 이용하는 경쟁 치환 검정은 본원의 실시양태에 사용된다. 일부 실시양태는 환경 오염, 예를 들어 특정 약물 또는 기타 특정 오염 물질(예를 들어, 소분자 오염물질)에 의해 오염되어 있는, 토양 샘플, 급수 등을 검출하는데 사용된다.

[0255] 다른 실시양태에서, 2개의 실체(예를 들어, 수용체 및 리간드, 단백질-단백질 등) 사이에 상호작용을 향상시키거나 또는 저해하는 약물(예를 들어, 소분자 약물) 또는 약물(예를 들어, 소분자)의 전체 라이브러리의 능력이 검정된다(예를 들어, 생물발광 신호의 증감에 의해). 일부 실시양태에서, 약물 스크리닝 적용예는 표적에 대한 수천 또는 수만 개의 상이한 분자의 결합의 검출을 허용하거나, 다른 실체의 결합에 대한 이들 분자의 영향을 테스트하기 위해 고처리량 형식으로 수행된다.

[0256] 일부 실시양태에서, 본원에는 살아있는 유기체(예를 들어, 박테리아, 효모, 진핵생물, 포유동물, 영장류, 인간 등) 및/또는 세포에서 분자 상호작용의 검출이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상호작용(표적) 폴리펩타이드에 융합된 pep 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및

트리펩타이드)는 세포 또는 전체 유기체에서 공동발현되고, 신호는 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드) 및 기질(예를 들어, 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체)의 존재 하에 검출되고, 여기서 신호는 상호작용 복합체의 형성과 상관관계가 있다. 일부 실시양태에서, 세포는 펩타이드 태그 및 상호작용 요소를 포함하는 융합체를 암호화하는 벡터(들)에 의해 일시적으로 및/또는 안정적으로 형질전환 또는 형질감염된다. 일부 실시양태에서, CRISPR은 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 상호작용 요소를 포함하는 융합체를 발현하는 세포를 생성하는데 이용된다. 일부 실시양태에서, CRISPR에 의해 생성된 융합체(예를 들어, 세포 표적과 본원에 기재된 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 또는 폴리펩타이드의 융합체)는 내인성 단백질(예를 들어, 비융합 세포 표적)을 대체하고 내인성 단백질과 유사한 방식으로 조절된다. 일부 실시양태에서, 이러한 내인성 태그화는 특히 생세포, 전체 유기체 등과 같은 복잡한 시스템에서 내인성 태그화된 단백질의 수준을 모니터링하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 검정을 수행하기 위해 필요한 융합체(예를 들어, 펩타이드 태그 및 상호작용 요소를 포함하는 융합체)를 암호화하는 트랜스제닉 유기체가 생성된다. 다른 실시양태에서, 벡터가 전체 유기체에 주입된다.

[0257] 일부 실시양태에서, 본원에는 살아있는 유기체(예를 들어, 박테리아, 효모, 진핵생물, 포유동물, 영장류, 인간 등) 및/또는 세포에서 분자 공동국재화의 검출이 제공된다. 일부 실시양태에서, 공동국재화(표적) 폴리펩타이드에 융합된 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)는 세포 또는 전체 유기체에서 공동발현되고, 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드) 및 기질(예를 들어, 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체)의 존재 하에 신호가 검출되며, 여기서 신호는 공동국재화 요소의 공동국재화와 상관관계가 있다. 일부 실시양태에서, 세포는 펩타이드 태그 및 공동국재화 요소를 포함하는 융합체를 암호화하는 벡터(들)에 의해 일시적으로 및/또는 안정적으로 형질전환되거나 형질감염된다. 일부 실시양태에서, CRISPR은 펩타이드 태그 및 공동국재화 요소를 포함하는 융합체를 발현하는 세포를 생성하는 데 이용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 검정을 수행하기 위해 필요한 융합체(예를 들어, 펩타이드 태그 및 공동국재화 요소를 포함하는 융합체)를 암호화하는 트랜스제닉 유기체가 생성된다. 다른 실시양태에서, 벡터는 전체 유기체에 주입된다.

[0258] 특정 실시양태에서, 세포는 하나 이상의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드), 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드), 또는 이의 융합체(예를 들어, 세포 표적과 함께)를 유전자 전달 기술 또는 기타 조작 기술을 사용하여 발현하도록 조작된다. 예를 들어, 세포는 CRISPR(clustered regularly interspaced short palindromic repeat)과 같은 유전자 편집 방법론을 사용하여 하나 이상의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그, 폴리펩타이드 성분, 또는 이들의 융합체(예를 들어, 세포 표적과 함께)를 발현하도록 유전자 조작될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "CRISPR" 또는 "CRISPR-Cas9"는 게놈의 특정 스트레치를 표적으로 하고 정확한 위치에서 DNA를 편집하도록 프로그래밍될 수 있는 다양한 CRISPR-Cas9 및 -CPF1(및 다른) 시스템을 지칭한다. CRISPR-Cas9 유전자 편집 시스템은 II형 원핵생물 클러스터링된 규칙적으로 간격을 둔 짧은 회문 반복체(CRISPR) 적응 면역 시스템으로부터의 RNA 유도 Cas9 뉴클레아제를 기반으로 한다(예를 들어, Jinek 등, Science, 337: 816 (2012) 참조); Gasiunas 등, Proc. Natl. Acad. Set U.S.A., 109, E2579(2012); Garneau 등, Nature, 468:67(2010); Deveau 등, Annu. Rev. Microbiol, 64: 475(2010), Horvath 및 Barrangou, Science, 327: 167(2010); Makarova 등, Nat. Rev. Microbiol., 9, 467(2011); Bhaya 등, Annu. Rev. Genet., 45, 273(2011); 및 Cong 등, Science, 339: 819-823(2013) 참조; 이들의 전체내용은 본원에 참고로 포함됨). CRISPR 유전자 편집 시스템은 진핵 세포에서 관심 있는 특정 유전자에 대한 표적화된 변형이 가능하도록 개발되었다(예를 들어, Cong 등, 상기 문헌 참조; Xiao-Jie 등, J. Med. Genet., 52(5): 289-96(2015); 미국 특허 제8,697,359호; Xie 등, Genome Res., 24(9): 1526-1533(2014); Huang 등, Stem Cells, 33(5): 1470-1479(2015); Smith 등, Molecular Therapy, 23(3): 570-577(2015); 및 미국 특허 출원 공개 제2014/0068797호 참조; 이들의 전체내용은 본원에 참고로 포함됨). 유전자 편집을 위해 CRISPR 기술을 사용하는 방법은, 예를 들어, Barrangou 등, Science 315, 1709-1712(2007); Bolotin 등, Microbiology, 151, 2551-2561(2005); Brouns 등, Science 321, 960-964 (2008); Cong 등, 상기 문헌 참조; Deltcheva 등, Nature 471, 602-607 (2011); Gasiunas 등, 상기 문헌 참조; Hale 등, Cell 139, 945-956(2009); Jinek 등, Science 337, 816-821 (2012); Makarova 등, Biology Direct 2006, 1:7(2006); Mali 등, Science 339, 823-826 (2013); Marraffini 등, Science 322, 1843-1845 (2008); Mojica 등, J Mol Evol 60, 174-182 (2005); Pourcel 등, Microbiology 151, 653-663 (2005); 및 Sapranauskas 등, Nucl. Acids Res. 39, gkr606-gkr9282(2011)에 기재되어 있다; 이들의

전체내용은 본원에 참고로 포함됨.

[0259] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)는 단백질 태그(예를 들어, 세포 내, 전체 동물 내에서)로서 사용된다. 이러한 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(들)에 대한 보체 성분(예를 들어, 폴리펩타이드 성분, 다른 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그, 기질)은 태그화된 단백질의 존재를 검출/정량하기 위해 시스템(예를 들어, 세포, 동물 등)(예를 들어, 시약의 일부로서)에 적용된다.

[0260] 일부 실시양태에서, 본원의 펩타이드 태그(예를 들어, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드)의 작은 크기는 단백질 태그화에 유용하다.

[0261] 일부 실시양태에서, 본원의 생물발광 복합체의 성분(예를 들어, 본원의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드), 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)는 연장된 시간 기간 동안 적합한 완충액에서 존재하기에 충분하게 안정적이다(예를 들어, 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체(예를 들어, 푸리마진) 기질의 존재 하에). 특정 실시양태에서, 본원의 생물발광 복합체의 성분(예를 들어, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그, 폴리펩타이드 성분 등)은 상보성 성분의 부재 하에(예를 들어, 특히 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체(예를 들어, 푸리마진) 기질의 존재하에서도) 최소의 검출가능한 발광을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 최적화된 완충액 조건은 단백질 태그화에 필요한 기준을 충족시키기 위해 활용된다.

[0262] 본원에 제공된 조성물 및 방법, 뿐만 아니라 이에 기초한 임의의 기술 또는 기술들은 다양한 적용예 및 분야에서 사용된다.

[0263] 본원에는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)을 설계 및/또는 최적화하는 방법 및 이로부터 형성되는 생물발광 복합체가 제공된다. 본 명세서에 기재된 실시형태 및/또는 이의 패널과 일치하는 비발광 쌍/기의 설계에 적합한 임의의 방법은 본원의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분, 및 이들의 조합의 특성은 치환(예를 들어, 천연 아미노산, 비천연 아미노산, 아미노산 유사체 등의 치환)에 의해 최적화되며; 이러한 특성으로는 구조적 안정성(예를 들어, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 또는 폴리펩타이드 성분의 안정성, 복합체의 안정성 등), 발현, 점착성(예를 들어, 튜브, 웰 등에 대한), 휘도(또는 이로부터 형성된 복합체), 생물발광 복합체의 다른 성분에 대한 친화도, 용해도, 열 및 화학적 안정성, 낮은 자가발광 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0264] 특정 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9), 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 개별적으로 발광이 결여되고, 연합 시 발광을 나타내도록 새롭게 설계된다. 이러한 실시양태에서, 비발광 요소 사이의 상호작용의 강도는 생물발광 복합체의 형성을 촉진하는 상호작용 요소의 부재 하에서 생물발광 신호를 생성하기에는 불충분하다. 다른 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분 및/또는 이의 생물발광 복합체는 예를 들어 생물발광 단백질을 출발점으로 사용하여 합리적으로 설계된다. 예를 들어, 이러한 방법은 (a) 3개 이상의 관련 단백질의 서열을 정렬하는 단계; (b) 관련 단백질에 대한 콘센서스 서열을 결정하는 단계; (c) 콘센서스 서열이 결정된 것과 관련된 생물발광 단백질의 단편(예를 들어, 하나 이상의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 및 폴리펩타이드)을 제공하는 단계로서, 여기서 단편은 개별적으로는 실질적으로 비발광성이지만, 단편의 상호작용 시에는 발광을 나타내는 것인 단계; 및 (d) 비연합 시에 발광의 부재 및 비발광 쌍의 연합 시에 발광에 대해 단편을 테스트하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단편은 하나 이상의 위치(예를 들어, 시험관내, 인실리코 등에서)에서 돌연변이되며, 상기 돌연변이는 단편의 서열을 변경시켜 특징의 최적화를 초래한다.

[0265] 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 '다크 펩타이드', 또는 다른 펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분과 복합체를 형성하지만(예를 들어, 저친화도 또는 고친화도로), 발광을 최소로 생성하거나 전혀 생성하지 않는 것이다. 일부 실시양태에서, 고친화도 다크 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드는 바이오센

서에 대한 또는 저해제 측정을 위한 신호 검정의 역상보성 또는 증가에 사용된다. 일부 실시양태에서, 저친화도 다크 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드는 복합체에 대한 고친화도 브라이트 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그의 결합을 검출하기 위해 복합체의 배경 발광을 낮추기 위해 사용된다.

[0266] 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 '소광제 펩타이드', 또는 소광제 모이어티(예를 들어, DAB)를 함유하는 것이고, 소광제는 폴리펩타이드 성분(예를 들어, 상보성 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그와 상관없이 생성된 신호) 및/또는 생물발광 복합체 중 어느 하나 또는 둘 모두에 의해 생성된 빛/에너지를 흡수한다.

[0267] 일부 실시양태에서, 본원의 발광 복합체는 복합체와 형광단(예를 들어, 소분자 형광단, 형광 단백질(예를 들어, cyOFP)) 사이에 BRET를 이용하는 시스템, 방법, 검정, 장치 등에서 사용된다. 일부 실시양태에서, 형광단(예를 들어, 소분자 형광단, 형광 단백질(예를 들어, cyOFP))은 분석물, 세포 표적 등에 연결되거나 융합된다. 일부 실시양태에서, 형광단(예를 들어, 소분자 형광단, 형광 단백질(예를 들어, cyOFP))은 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및/또는 폴리펩타이드 성분에 연결되거나 융합된다. 일부 실시양태에서, 에너지는 생물발광 복합체로부터 에너지 수여자로 전달된다. 특정 실시양태에서, 에너지 수여자는 형광단 또는 기타 검출가능한 발색단이다. 적합한 형광단으로는 크산텐 유도체(예를 들어, 플루오레세인, 로다민, 오레곤 그린, 에오신, 텍사스 레드 등), 시아닌 유도체(예를 들어, 시아닌, 인도카보시아닌, 옥사카보시아닌, 티아카보시아닌, 메로시아닌), 나프탈렌 유도체(예를 들어, 단실 및 프로단 유도체), 옥사디아졸 유도체(예를 들어, 피리딜옥사졸, 니트로벤족사디아졸, 벤족사디아졸 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 옐로우 등), 아릴메틴 유도체(예를 들어, 아우라민, 크리스탈 바이올렛, 말라카이트 그린 등), 테트라피롤 유도체(예를 들어, 포르핀, 프탈로시아닌, 빌리루빈) 등), CF 염료(Biotium), BODIPY(Invitrogen), ALEXA FLOUR(Invitrogen), DYLIGHT FLUOR(Thermo Scientific, Pierce), ATTO 및 TRACY(Sigma Aldrich), FluoProbes(Interchim), DY 및 MEGASTOKES(Dyomics), SULFO CY 염료(CYANDYE, LLC), SETAU 및 SQUARE DYES(SETA BioMedicals), QUASAR 및 CAL FLUOR 염료(Biosearch Technologies), SURELIGHT DYES(APC, RPE, PerCP, Phycobilisomes)(Columbia Biosciences), APC, APCXL, RPE, BPE(Phyco-Biotech), 자가형광 단백질(예를 들어, YFP, RFP, mCherry, mKate), 양자점 나노결정 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 형광단은 본원에 전체내용이 참고로 포함되는 미국 특허 출원 일련번호 제13/682,589호에 기재된 것과 같은 로다민 유사체(예를 들어, 카복시 로다민 유사체)이다. 일부 실시양태에서, 형광단은 소분자 형광단이고; 형광단을 언급하는 본원의 실시양태는 소분자 형광단으로 읽을 수 있거나, 제한될 수 있다. 일부 실시양태에서, 형광단은 형광 단백질(예를 들어, cyOFP, GFP, CFP 등; 형광단을 언급하는 본원의 실시양태는 형광 단백질(예를 들어, cyOFP, GFP, CFP 등)로 읽을 수 있거나, 이에 제한될 수 있음)이다.

[0268] 다양한 실시양태에서, 본원에 기재된 생물발광 복합체, 및 이의 성분은 다양한 여러 면역검정 개념에 사용된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드)는 1차 또는 2차 항체에 테더링/융합되어 특정 분석물에 대한 검출 방법을 제공한다. 또 다른 예로서, 펩타이드 태그는 항체-결합 단백질(예를 들어, 단백질 A 또는 단백질 G)에 테더링/융합되고 특정 분석물에 결합된 특정 항체를 검출하는 데 사용된다(예를 들어, 여기서 분석물은 상보적 펩타이드 태그에 결합됨). 또 다른 예로서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 스트렙타비딘에 테더링/융합되고 특정 분석물에 결합된 특정 비오틴화된 항체를 검출하는 데 사용된다(예를 들어, 여기서 분석물은 상보적 펩타이드 태그에 결합됨). 또 다른 예로서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 1차 및 2차 항체에 테더링/융합되며, 여기서 1차 항체는 특정 분석물을 인식하고, 2차 항체는 1차 항체를 인식한다. 또 다른 예로서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 분석물에 테더링/융합되고 경쟁 샌드위치 ELISA 형식에 사용된다. 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그는 분석물에 테더링/융합 접합되어, 또한 분석물에 결합할 수 있는 항체를 검출하는 데에도 사용될 수 있다.

[0269] 본원의 다양한 실시양태는 면역검정을 통한 소분자 검출에 사용된다. 예시적인 실시양태는 본원에 기재된 제1 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드로 직접 표지된 소분자(예를 들어, 표적 소분자와 동일하거나 유사함) 및 본원에 기재된 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드에 융합되거나 연결된 표적 소분자에 대한 결합 모이어티의 사용을 포함한다. 폴리펩타이드 성분 및 기질(예를 들어, 코엘렌테라진 또는 코엘렌테라진 유사체)의 존재 하에 시스템에 의해 생물발광 신호가 생성된다. 시스템이 샘플(예를 들어, 생물학적 샘플, 환경 샘플 등)에 노출되는 경우, 샘플에 소분자 표적이 존재하면 생물발광 신호가 감소될 것이다(표지된 소분자는 복합체로부터 경쟁하여,

몇몇 경우에는 소분자 표적의 정량을 허용함). 이러한 검정에 대한 대안적인 구성도 본원의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 표적 소분자는 독소(예를 들어, 진균독 등), 대사산물(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), 조효소 또는 보조인자(예를 들어, 조효소 A, 조효소 B, 조효소 M, 조효소 Q, 시티딘 트리포스페이트, 아세틸 조효소 A, 환원된 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드(NADH), 니코틴아미드 아데닌(NAD+), 뉴클레오타이드 아데노신 모노포스포에이트, 뉴클레오타이드 아데노신 트리포스페이트, 글루타티온, 헴, 리포아미드, 몰리브도프테린, 3'-포스포아데노신-5'-포스포설페이트, 피롤로퀴놀린 퀴논, 테트라하이드로비오테린 등), 바이오마커 또는 항원(예를 들어, 에리트로포이에틴(EPO), 페리틴, 엽산, 헤모글로빈, 알칼리성 포스파타제, 트랜스페린, 아포지단백 E, CK, CKMB, 부갑상선 호르몬, 인슐린, 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질(CETP), 사이토카인, 사이토크롬 c, 아포지단백 AI, 아포지단백 AII, 아포지단백 BI, 아포지단백 B-100, 아포지단백 B48, 아포지단백 CII, 아포지단백 CIII, 아포지단백 E, 트리글리세리드, HD 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 레시틴 콜레스테롤 아실트랜스퍼라제, 파락소나제, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 아스파레이트 트랜스퍼라제(AST), CEA, HER-2, 방광 종양 항원, 티로글로불린, 알파-태아단백, PSA, CA 125, CA 19.9, CA 15.3, 렙틴, 프로락틴, 오스테오포니틴, CD 98, 파신, 트로포닌 I, CD20, HER2, CD33, EGFR, VEGFA 등), 약물(칸나비노이드(예를 들어, 테트라하이드로칸나비놀(THC), 칸나비디올(CBD) 및 칸나비놀(CBN) 등), 아편유사제(예를 들어, 헤로인, 아편, 펜타닐 등), 각성제(예를 들어, 코카인, 암페타민, 메탐페타민 등), 클럽 약물(예를 들어, MDMA, 플루니트라제팜, 가마-하이드록시부티레이트 등), 해리성 약물(예를 들어, 케타민, 펜시클리딘, 샐비어, 덱스트로메토르판 등), 환각제(예를 들어, LSD, 메스칼린, 실로시빈 등) 등), 폭발물(예를 들어, 2,4,6-트리니트로톨루엔(TNT) 및 헥사하이드로-1,3,5-트리니트로-1,3,5-트리아진(RDX), 펜타에리스리톨 테트라니트레이트(PETN) 등), 독성 화학물질(예를 들어, 타분(GA), 사린(GB), 소만(GD), 사이클로사린(GF), 2-(디메틸아미노)에틸 N, N-디메틸포스포아미도플루로이데이트(GV), VE, VG, VM, VP, VR, VS 또는 VX 신경제) 등이다.

[0270] 본원에 기재된 시스템 및 방법은 다양한 적용예 및 형식에 사용된다. 다음은 본원에 기재된 시스템을 활용하는 방법 및 형식의 비배타적인 예시적인 예이다.

[0271] ● 일부 실시양태에서, 본원에는 전통적인 형질감염을 통해 융합체로서 발현되거나 또는 CRISPR를 통해 내인성으로 태그화된 단백질로서 발현된 SmTrip 펩타이드-표지된 단백질을 이용하여 동적 단백질-단백질 상호작용을 분석하기 위한 세포내 2개 단백질 시스템이 제공된다; LgTrip은 LgTrip의 공동형질감염에 의해 LgTrip을 발현하는 안정적인 세포주를 제공하거나, 또는 검출 시약에 LgTrip을 제공하고 이를 SmTrip-표지 단백질을 발현하는 용해된 세포에 첨가하여 검출 시약으로 사용할 수 있다(도 51a).

[0272] ● 일부 실시양태에서, 본원에는 전통적인 형질감염을 통해 융합체로서 발현되거나 또는 CRISPR을 통해 생성된 내인성으로 태그화된 단백질로 발현되는 SmTrip- 및 LgTrip-표지된 단백질을 이용하여 동적 단백질-단백질 상호작용 분석을 위한 세포내 3개 단백질 시스템이 제공된다(도 51b).

[0273] ● 일부 실시양태에서, 본원에는 신호 검정의 증가를 위해 결합 모이어티 A 및 결합 모이어티 B(표 A 참조: 정제된 유전자 융합체 또는 화학적 접합된 SmTrip9 또는 SmTrip10 펩타이드)를 갖는 분석물 X를 측정하는 표적 특이적 검정이 제공된다(예를 들어, 진단 테스트, 비-세포성 등)(도 51c).

[0274] ● 일부 실시양태에서, 본원에는 신호 손실을 통해 분석물을 측정하기 위한 표적 특이적 경쟁 검정이 제공된다(예를 들어, 진단 테스트, 비세포성 등)(도 51d). 이러한 시스템은 검출 시약의 일부로서 제공될 수 있는 코엘렌테라진 기질 또는 코엘렌테라진 유사체의 존재 하에 빛을 발생시키는 태그화된 표적 분석물에 결합하는 정제된 결합 모이어티 A(예를 들어, 정제된 유전자 융합체 또는 합성 SmTrip9 또는 SmTrip10 펩타이드를 포함하는 화학적 접합체)를 사용한다. 샘플 분석물 X의 존재 하에, SmTrip9 또는 SmTrip10 펩타이드는 샘플 분석물 X와 경쟁하여 샘플내 샘플 분석물의 존재에 특이적이고 분석물의 농도에 비례하는 신호 손실을 유발할 것이다.

[0275] ● 일부 실시양태에서, 2개 또는 3개의 펩타이드 태그인 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 동일한 표적 분석물 상의 인접하지만 중첩되지 않는(상호 배타적이거나 별개의) 에피토프에 대한 인식 요소에 연결(또는 융합)된다. 발광 복합체로부터 생성된 신호(예를 들어, 기질의 존재 하에)는 표적 분석물의 존재를 나타낸다.

[0276] ● 일부 실시양태에서, 본원의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유

사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및 /또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 면역검정 또는 다양한 형식에 사용된다. 본원에서 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분을 사용하는 면역검정은 전체 길이의 항체에 제한되지 않고, 항체 단편 또는 비항체 결합 모이어티(예를 들어, DARPin, 압타머, 아피머 등)를 사용할 수도 있다. 예시적인 직접 면역검정(예를 들어, 도 51e 참조)에서, 분석물에 대한 2개의 단클론 또는 재조합 항체(mAb 또는 rAb)는 β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드 태그로 표지되고; 발광 복합체의 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 검출 시약(예를 들어, 기질 포함)의 일부로서 포함된다. 예시적인 간접 면역검정(예를 들어, 도 51f 참조)의 경우, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및 β10-유사(SmTrip10) 펩타이드 태그로 표지된 일반 시약이 분석물(예를 들어, mAb 또는 rAb + 비오틴-pAb, 비오틴-mAb 또는 비오틴-rAb 등)에 특이적인 임의의 쌍을 이룬 항체 시스템과 조합으로 사용되고; 발광 복합체의 폴리펩타이드 성분은 검출 시약(예를 들어, 기질 포함)의 일부로서 포함된다. 예시적인 경쟁 직접 면역검정(예를 들어, 도 51g 참조)은 하나의 항체를 제1 펩타이드 태그(β9-(예를 들어, SmTrip9) 또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드)로 표지하고 분석물을 제2 펩타이드 태그(β10-(예를 들어, SmTrip10) 또는 β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 펩타이드)로 표지화하여 제공되고; 발광 복합체의 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 검출 시약(예를 들어, 기질 포함)의 일부로서 포함되며; 신호 손실은 비표지된 표적 분석물의 존재를 나타낸다. 경쟁 간접 면역검정(예를 들어, 도 51h 참조)을 제공하기 위해, 하나의 항체는 제1 펩타이드 태그(β9-(예를 들어, SmTrip9) 또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드)로 표지화하고, 일반 결합 시약(예를 들어, 스트렙타비딘)을 제2 펩타이드 태그(β10-(예를 들어, SmTrip10) 또는 β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 펩타이드)로 표지화하고, 분석물은 일반 결합 시약(예를 들어, 비오틴)에 대한 결합 모이어티로 표지화하며; 발광 복합체의 폴리펩타이드 성분은 검출 시약(예를 들어, 기질 포함)의 일부로서 포함되고; 신호 손실은 비표지된 테스트 분석물의 존재를 나타낸다. 본원에 기재된 다른 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드/폴리펩타이드 조합을 이용하는 대안적 면역검정은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0277] ● 일부 실시양태에서, 본원에는 검출 시약(예를 들어, 발광 복합체에 대한 기질과 함께)의 성분으로서 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 펩타이드)과 함께 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그 표지된(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 인식 요소를 사용하는 균질 검정이 제공된다.

[0278] ● 일부 실시양태에서, 본원에는 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그-표지(예를 들어, SmTrip9, SmTrip10 등) 및/또는 폴리펩타이드 성분-표지(예를 들어, LgTrip 변이체)된 인식 요소를 활용하는 균질 검정이 제공된다. 일부 실시양태에서, 균질 검정은 단일 분석물 또는 다중 분석물의 검출/정량화를 위해 제공된다.

[0279] ● 일부 실시양태에서, 본원의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 샌드위치 혼성화 검정(예를 들어, 비표적 증폭형, 증폭형 등)에 사용된다.

[0280] ● 일부 실시양태에서, 본원의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및 /또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 액체/용액상 또는 고체상의 분석물(들)의 검출에 사용된다.

[0281] ● 일부 실시양태에서, 본원의 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 표면 기반 검정(예를 들어, 플레이트 기반(예를 들어, 미세역가 플레이트), 종이 기반(예를 들어, Whatman protein saver 903 카드), 플라스틱 기반, 면봉 기반, 큐벳 기반, 막 기반(예를 들어, PVDF, 니트로셀룰로오스 등) 등에 사용된다.

[0282] ● 일부 실시양태에서, 본원에서 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예

를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 측방 유동 및 다른 모세관 기반 방법에 사용된다. 일부 실시양태에서, 이러한 측방 유동 검정은 분석물(예를 들어, 병원체)의 다중체화된 검출/식별/특성화를 허용한다. 일부 실시양태에서, 측방 유동 검정은 본원에 기재된 면역검정을 수행하는 데 사용된다.

[0283] ○ 직접 면역검정에서 삼분할 항체 융합체를 사용하여 병원체를 검출 및 식별하기 위한 다중체화된 삼분할 측방 유동 검정의 예가 도 52에 도시된다. 이 예에서, 각각 펩타이드 태그(예를 들어, β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드)에 융합된 단클론 또는 재조합 항체(mAb 또는 rAb)의 세트가 액체 샘플에 첨가되고, 이 샘플이 각각 펩타이드 태그(예를 들어, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 펩타이드)에 융합된 제2 mAb 또는 rAb 세트를 포함하는 검출 창을 통해 통과되고, 검출 창 내의 레인에 고정되며, 각각 액체 샘플의 mAb 또는 rAb 중 하나와 동일한 표적에 있는 별개의 에피토프를 인식한다. 액체 샘플이 폴리펩타이드 성분 및 기질의 존재 하에 검출 창을 통과하는 경우(예를 들어, 검출 창에 사전 로딩되거나, 샘플과 함께 첨가되거나, 장치에 별도로 첨가되는 등), 특정 레인의 발광은 표적 상의 별도의 에피토프에 대한 mAb 또는 rAb의 결합을 나타내고, 이로써 표적의 검출 및 식별을 제공한다. 상기 기재된 검정, 및 본원의 시스템 및 방법을 활용하는 대안예는 다양한 검출 패널(예를 들어, 호흡기 패널: 스트렙토코커스, 슈도모나스, 마이코박테리움, 스타필로코커스; 요로 패널: E. 콜라이, 크렙시엘라, 엔테로박터, 스트렙토코커스; 식품계 패널: 시겔라, 캄필로박터, 살모넬라, E.콜라이, 리스테리아; 폐수 관리: 콜리형 패널; 박테리아의 1종에 속하는 균주 식별을 위한 패널 등), 뿐만 아니라 기타 적용예(예를 들어, 독소 검출)를 제공하는데 사용될 수 있다.

[0284] ○ 직접 면역검정에서 삼분할 항체 융합체를 사용하여 항바이러스 항체의 검출 및 식별, 예를 들어 질병 진단을 위한 예시적인 다중체화된 삼분할 측방 유동 검정은 도 53에 도시된다. 이 예에서, 샘플은 측방 유동 장치에 첨가되고 접합 구역(예를 들어, 패드)으로 흐르도록 한다. 접합 구역은 제1 펩타이드 태그(예를 들어, β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드)에 테더링되거나 융합된 일반 항체-결합제(예를 들어, 단백질 L)를 포함한다. 항체가 샘플에 존재하면, 항체는 표지된 항체 결합제에 의해 결합될 것이다. 장치의 검출 창은 별도의 레인을 포함하며, 각각 제2 펩타이드 태그(예를 들어, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 펩타이드)에 테더링되거나 융합된 별개의 고정된 바이러스 항원을 포함한다. 표지된 항체가 접합 구역에서 검출 창으로 흐르면, 항체가 적절한 항원에 결합하여 펩타이드 태그가 근접해지도록 하여 폴리펩타이드 성분 및 기질(예를 들어, 검출 창에 사전 로딩됨되거나, 샘플과 함께 첨가되거나, 장치에 별도로 첨가되는 등)의 존재 하에 발광 신호를 생성한다. 이러한 장치 및 검정은 단일 장치/검정을 사용하여 다수의 바이러스 및 바이러스 감염을 검출 및 구별할 수 있도록 할 것이다. 예를 들어, 지카, 뎅기 및 Chicungkunga는 단일 테스트를 사용하여 모두 독립적으로 검출될 수 있다.

[0285] ● 일부 실시양태에서, 상기 측방 유동 검정의 세부사항은 용액상 검정의 플레이트 기반 형식으로 수행된다(예를 들어, 맵과 함께 제공된 웰의 결합 모이어티 조합을 이용함). 일부 실시양태에서, 이러한 검정은 다중체화된 도트 블롯/스팟 어레이 검정 형식으로 수행된다. 일부 실시양태에서, 특정 형식(예를 들어, 측방 흐름)으로 본원에 기재된 임의의 다중체화된 검정은 또한 본원에 기재되거나 본 기술분야에서 이해되는 대안적 형식(예를 들어, 도트 블롯, 스폿 어레이 등)으로 수행될 수 있다.

[0286] ● 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및 /또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 본원에서 에어로졸 기반 검출(예를 들어, (1) 세포를 용해하는 프로테아제, (2) 검출 시약 분무, (3) 검출/정량화를 위한 가시화)에 사용된다.

[0287] ● 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및 /또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 본원에서 핵산의 등온 증폭에 사용된다.

[0288] ● 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및 /또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 본원에서 핵산의 신속 순환 PCR 검출에 사용된다.

[0289] ● 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및 /또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어,

LgTrip) 폴리펩타이드)은 본원에서 단백질-단백질 상호작용(예를 들어, 2개 단백질, 3개 단백질 사이 등)의 검출에 사용된다.

[0290] ● 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 검정 및 방법의 분석은 고정식 또는 휴대용 장치 및 판독기, 광도계 플레이트 판독기 또는 수동식 판독기, 스마트폰 카메라 또는 CCD 카메라 등을 사용하여 수행된다.

[0291] ● 일부 실시양태에서, 분석물은 광도계 또는 이미지화 기반 기술을 통해 인식 요소를 통한 신호의 증가에 의해 검출/정량화된다.

[0292] ● 일부 실시양태에서, 분석물은 광도계 또는 이미지화 기반 기술을 통해 경쟁적 치환을 통한 신호 손실에 의해 검출/정량 측정된다.

[0293] ● 일부 실시양태에서, 본원의 시스템 및 방법은 유전자적으로 또는 화학적 접합을 통해 각각의 인식 요소에 다중 태그를 허용하여 인식 요소당 펩타이드 태그의 증가하는 화학량론을 첨가하여 신호 증폭을 제공한다.

[0294] ● 일부 실시양태에서, 본원의 시스템 및 방법은 불균질 용액에서 천연 단백질의 검출에 사용된다.

[0295] ● 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및 /또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 본원에서 핵산 검출에 사용되며, 예를 들어, 펩타이드-태그화된 상보적 인식 요소는 직렬로 핵산 표적 서열에 혼성화된다.

[0296] ● 일부 실시양태에서, 항체(예를 들어, 분석물로서의 항체) 검출을 위한 검정이 본원에 제공된다. 이러한 검정 중 하나가 도 54에 도시된다. 제1 펩타이드 태그(예를 들어, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 펩타이드)는 항체 결합 단백질(예를 들어, 단백질 L)에 융합 또는 테더링되고, 제2 펩타이드 태그(예를 들어, β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드)는 항체가 특이적인 분석물에 융합 또는 테더링되며; 발광 복합체의 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 검출 시약(예를 들어, 기질 포함)의 일부로서 포함되고; 샘플에 분석물 특이적 항체의 존재는 복합체 형성 및 발광을 초래한다.

[0297] ● 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및 /또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 본원에서 검출/정량화를 위해 생물발광 또는 BRET를 사용하는 FISH-유사 적용예에 사용된다.

[0298] ● 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및 /또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 본원에서, 예를 들어, 핵산의 무증폭 검출을 통한, 핵산(예를 들어, 단일 가닥 및/또는 이중 가닥 DNA 및/또는 RNA)의 검출에 사용된다. 예를 들어, 도 56에 도시된 바와 같이, 한 쌍의 펩타이드 태그-표지된 핵산 프로브는 핵산 표적의 위치 근처에 혼성화되는 경우, 핵산 표적과 상보성에 의해 촉진되는 발광 복합체의 형성을 허용할 것이다. 이러한 검정은 고체 표면 상에서, 용액 중에서, 단일 핵산 표적에 대해, 또는 다중체화되어(예를 들어, 어레이 사용) 수행될 수 있다.

[0299] ● 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 본원에서 랩-온-칩(lab-on-chip) 및/또는 미세유체공학 적용예에 사용된다.

[0300] ● 일부 실시양태에서, 본원의 시스템 및 방법은 면역검정과 같은 불균질 검정에 사용된다(예를 들어, 균질한 면역검정 분석과 조합된 PCR 증폭).

[0301] 일부 실시양태에서, 생물발광 복합체를 형성할 수 있는 펩타이드 태그를 제공하기 위해 화학적(예를 들어, 차단 모이어티의 제거) 또는 효소적(예를 들어, 단백분해적 절단) 이벤트가 필요한, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 기반 센서가 제공된다. 예를 들어, 차단된 디펩타이드(예를 들어, 생물발광 복합체를 형성할 수 없음)를 보완될 수 있는 2개의 비-차단된 펩타이드로 절단하기 위해 프로테아제가 필요하다. 일부 실시양태에서, 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그(예를 들어, β6-유사, β7-유사, β8-유사, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 및/

또는 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드, 및/또는 또는 이의 디펩타이드 및 트리펩타이드) 및 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-5-유사, β1-6-유사, β1-7-유사, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)은 본원에서 검정 감도 증가를 위해 자성 농축을 활용하는 비드 기반 검정에 사용된다. 이러한 검정 중 하나가 도 55에 도시된다. 이러한 검정에서 자성 입자는 제1 펩타이드 태그(예를 들어, β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 펩타이드) 및 분석물 상의 제1 에피토프에 지향성인 제1 결합제에 접합되고; 비자성 입자(예를 들어, 폴리스티렌 입자)는 제2 펩타이드 태그(예를 들어, β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드) 및 분석물 상의 제1 에피토프 또는 제2 에피토프에 지향성인 제2 결합제에 접합된다. 비드는 발광 복합체의 폴리펩타이드 성분(예를 들어, β1-8-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드)과 함께 샘플과 조합된다. 자성 분리는 자성 비드 및 여기에 결합된 샘플 또는 다른 시약의 임의의 성분을 포획하는 데 사용된다. 자성적으로-포획된 요소의 발광은 그 다음 발광 복합체에 대한 기질의 존재하에 검출된다. 분석물이 샘플에 있는 경우, 자성 및 비자성 비드 모두가 포획되어 발광 복합체의 포획을 초래할 것이다. 분석물이 없다면, 비자성 비드는 포획되지 않을 것이고, 발광 복합체는 형성되지 않을 것이다. 상기 적용예 및 형식은 예시적이며 비제한적이다. 본원의 설명과 일관되는 다른 실시형태는 본 발명의 범위 내에 있다. NanoLuc® 상업용 루시퍼라제 및/또는 오플로포러스 그라실리로스트리스의 천연 루시퍼라제의 일부에 구조적(반드시 서열 동일성이 아닐지라도) 및 기능적 상관관계를 보유하는 펩타이드, 디펩타이드 및 폴리펩타이드, 및 이의 상보성에 의해 형성된 생물발광 복합체를 포함하는 시스템 및 이들을 이용하는 방법이 본원에 기재된다. 특히, β_{1-8}-유사(예를 들어, LgTrip) 폴리펩타이드와 β_{9}-유사(예를 들어, SmTrip9) 및 β_{10}-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드 또는 $\beta_{9/10}$-유사 디펩타이드 간의 상보성에 대한 상세한 설명이 제공된다. 하지만, 본원의 실시양태는 β_{1-8}-유사 폴리펩타이드(예를 들어, LgTrip)와 β_{9}-유사(예를 들어, SmTrip9) 및 β_{10}-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드 또는 $\beta_{9/10}$-유사 디펩타이드 간의 상보성에 제한되는 것은 아니다. 일부 실시양태에서, NanoLuc® 상업용 루시퍼라제 및/또는 오플로포러스 그라실리로스트리스의 천연 루시퍼라제의 일부에 구조적(반드시 서열 동일성이 아닐지라도) 및 기능적 상관성을 보유하는 펩타이드, 디펩타이드 및 폴리펩타이드가 제공된다. 예를 들어, 본원에는 β_{1-5}-유사 폴리펩타이드 및 β_{6-10}-유사 폴리펩타이드 사이; β_{1-2}-유사 폴리펩타이드 및 β_{3-10}-유사 폴리펩타이드 사이; β_{1}-유사 폴리펩타이드, β_{2}-유사 폴리펩타이드와 β_{3-10}-유사 폴리펩타이드 사이; β_{7-8}-유사 디펩타이드와 $\beta_{9-10/1-6}$-유사 폴리펩타이드 융합체 사이; β_{1-7}-유사 폴리펩타이드와 β_{8}-유사, β_{9}-유사, 및 β_{10}-유사 펩타이드 사이 및/또는 β_{1-6}-유사 폴리펩타이드와 β_{7}-유사, β_{8}-유사, β_{9}-유사, 및 β_{10}-유사 펩타이드 사이의 상보성에 대한 시스템 및 방법이 또한 제공된다.

[0302] 일부 실시양태에서, 본원의 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 폴리펩타이드는 전위 검정에 사용된다. 일부 실시양태에서, 전위 검정은 2가지 성분으로 구성된다: 상보성 폴리펩타이드 센서(예를 들어, LgBiT 기반, LgTrip 기반 등) 및 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드 태그화된 관심 단백질(POI). 원형질막, 핵, 미토콘드리아 및 소포체(ER)와 같은 특정 세포 구획에 국재화하는 다양한 LgBiT 센서가 생성되었다(도 152). 이러한 LgBiT 센서는 형질감염 또는 안정한 세포주의 확립을 통해 세포로 도입될 수 있다. POI는 폴리펩타이드에 상보적인 펩타이드/디펩타이드/트리펩타이드(예를 들어, LgBiT)에 의해 내인적으로 태그화된다. 자극 하에, POI는 폴리펩타이드(예를 들어, LgBiT) 센서가 존재하는 상이한 세포 구획으로 전위하고 상보성이 발생하여 펩타이드/폴리펩타이드 복합체(예를 들어, HiBiT·LgBiT)의 조립이 야기되어 발광 신호를 생성한다(도 153). 따라서, POI의 전위 활성은 발광 출력을 통해 정량적으로 측정된다. 전위 검정의 실시양태의 개발 동안 수행된 실험은 실시예 89에 설명되어 있다.

[0303] 본원에 추가로 기재된 바와 같이, 전위 검정은, 예를 들어, 하기 성분을 포함하는 모듈 시스템의 일부로서 설계될 수 있다: 1) 내인성 유전자좌로부터 HiBiT-태그화된 단백질을 발현하는 세포주; 및 2) LgBiT 국재화 센서. 이 주요 설계는 특정 세포 국재화에서 표적 단백질의 존재와 발광 신호의 상관관계를 허용한다. 센서는 LgBiT 친화도 변이체에 융합된 국재화-특이적 서열, 뿐만 아니라 표적 구획의 검증 및 이미지화를 위한 HaloTag를 포함할 수 있다. 국재화-특이적 서열은 공지된 단백질 세포 마커에서 유래되는 짧은 펩타이드일 수 있다. 일부 실시양태에서, 짧은 펩타이드가 LgBiT 센서를, 선택한 세포 구획에 대해 배제하기에 충분히 특이적이지 않은 경우에는 전체 길이의 단백질 마커를 센서에 융합시키기 위해 사용할 수 있다. LgBiT 국재화 센서를 암호화하는 DNA 서열은 HiBiT 세포주로 전달될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 플라스미드에 클로닝될 수 있다. 일부 실시양태에서, 전달 방법은 Fugene HD 형질감염 시약을 사용한 지질 기반 형질감염, 또는 렌티바이러스 입자 또는 BacMam을 사용한 바이러스 형질도입을 통해 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 형질감염/형질도입될 때, 세포는 작동제에 의해 처리되고, HiBiT-태그화된 단백질은 LgBiT 센서가 존재하는 세포 구획으로 전위되고; 상

보성이 발생하여 발광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 작동제는 표적 단백질의 전위를 자극하는 소분자이다.

[0304] **실시예**

[0305] **실시예 1**

[0306] **(LgBiT)의 추가 절두된 버전은 펩타이드에 의해 활성화된다**

[0307] LgBiT(배경 및 상보적 SmTrip10 pep86 존재 하에)(서열번호 15, 25)의 발광을 전체 길이의 루시퍼라제(배경 및 상보적 pep263의 존재 하에(서열번호 35))의 β10 및 β9 가닥이 모두 없는 추가 절두된 폴리펩타이드(LgTrip 2098, 서열번호 17)와 비교했다(도 1).

[0308] LgBiT(서열번호 11) 또는 LgTrip 2098(서열번호 17)을 보유하는 E.콜라이 KRX는 LB+amp(50 ug/mL)에서 단일 콜로니로부터 30℃(275rpm)에서 20시간 동안 50 mL의 부피 하에 성장시켰다. 이들 배양액으로부터 100배 희석액을 동일한 배지로 만들고 배양액을 37C (275rpm)에서 3시간 동안 성장시킨 다음, 람노스(단백질 과발현 유도제)를 최종 농도 0.2%로 첨가하기 전에 25℃로 냉각시켰다. 그 다음, 배양액을 25℃(275rpm)에서 22시간 동안 성장(유도)시키고, 이 때 배양액을 수확하고 결과적으로 수득되는 펠릿을 처리할 때까지 -20℃에서 보관했다. 세포를 용해시키기 위해 펠릿을 -20℃에서 꺼내어 50 mL의 PBS pH 7.2에 재현탁시키고, 3회의 순차적 동결 해동 사이클(-70℃에서 22℃로)을 거친 후, 원심분리하여 가용성 분획을 생성한 다음, 검정할 때까지 차갑게 유지시켰다(얼음 상에서). 용해액과 펩타이드(25 nm 최종 농도)는 NanoGlo® 시약을 첨가하기 전에 25℃에서 10분 동안 함께 인큐베이션했다. 시약을 첨가한 후, 플레이트를 35℃에서 추가 5분 동안 인큐베이션하고 Tecan Infinite F500 플레이트 판독기를 사용하여 시간이 지남에 따라 판독하여 발광(RLU)을 측정했다.

[0309] 본원의 실시양태의 개발 동안 수행된 실험은 LgBiT(서열번호 11) 및 LgTrip 2098(서열번호 17) 둘 모두가 약간의 배경 발광을 생성하지만, 그 수준은 LgBiT가 훨씬 더 높다는 것을 입증한다. 데이터에 따르면, LgBiT 및 LgTrip 2098은 이들 각각의 상보적 펩타이드의 존재 하에 더 많은 발광을 생성한다. 펩타이드의 존재 하에 신호 증가의 크기는 LgTrip 2098이 더 크다. 이 데이터는 추가로 절두된 LgBiT(및 A51G 치환 포함)가 LgTrip 2098에 없는 β10 및 β9 베타 가닥에 상응하는 단일 상보적 펩타이드에 의해 활성화된다는 것을 입증한다.

[0310] **실시예 2**

[0311] **LgTrip 2098은 별도의 β9 및 β10-유사 펩타이드 쌍에 의해 활성화된다**

[0312] LgTrip 2098(서열번호 31)의 발광은 전체 길이의 루시퍼라제(SmTrip10 pep86(서열번호 25) 및 SmTrip9 pep245)(서열번호 23)의 β10 및 β9 부분에 상응하는 별도의 펩타이드의 존재 하에 시간 경과에 따라 모니터링했다(도 2). 실시예 1에서와 같이 유사한 실험 프로토콜을 사용했다; 단, 10x 농축 용해액을 사용했고, 펩타이드 SmTrip10 pep86 및 SmTrip9 pep245는 500nM로 사용했고, 0.001% Prionex를 반응에 첨가했다. 본원의 실시양태의 개발 동안 수행된 실험은 LgTrip 2098(서열번호 31)이 SmTrip10 pep86 및 SmTrip9 pep245의 첨가에 의해 활성화됨을 입증한다. 펩타이드가 첨가되지 않았거나 하나의 펩타이드만이 첨가된 대조군은 플레이트 판독기의 배경 근처에서 생성되었다.

[0313] **실시예 3**

[0314] **LgTrip 돌연변이유발 - 라운드 1(발광)**

[0315] 시퀀싱에 사용된 밤샘 배양액을 사용하여 배양액에 접종했다(3ml의 배지 + 0.1% 람노스 + 0.15% 글루코스 중 세포 30ul). 세포를 25℃에서 20시간 동안 밤새 성장시켰다. 세포를 250 ul의 수동 용해 완충액(PLB)에 10 ul로 희석하고 5분 동안 용해시켰다. 용해액을 혼합한 다음, PLB 용해 완충액(0.3X PLB, 25mM HEPES pH 7.5, 0.001 U/ml RQ DNase 1(990 ul 중 10 ul))에 1:100으로 희석했다. 희석된 용해액 50 ul를 NanoGlo® 완충액 + 2uM pep263(SmTrip9-10 디펩타이드)(서열번호 35) 50ul와 합하여 1uM 최종 농도(포화 디펩타이드 농도)로 만들었다. 샘플을 5분 동안 인큐베이션하고, GloMax® Multi+(GMM+) 광도계에서 판독하고, LgTrip 2098(서열번호 31)에 대해 정규화했다(표 2).

[0316] 표 2. LgTrip 2098과 비교한 LgTrip 변이체의 상대적 발광.

클론 #	세포 플레이트	서열	2 차 스크리닝 (2098 에 대해 정규화됨)
#7		F1L	1.1
#10		Q42L	1.8
#14		I44V, E63D, L142Q	2.5
#16		L30S	8.3
#19		N17D	3.0
#22		Y16C, I56T	2.6
#35		L142Q	1.8
#38		T2S, M106K	1.8
#39		E4D, V27A	3.7
#42		E4D	2.5

[0317]

[0318] 실시예 4

[0319] LgTrip 돌연변이유발 - 라운드 1(안정성)

[0320] HisLink 정제된 LgTrip 돌연변이체의 안정성을 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다. LgTrip 2098(서열번호 31), LgTrip 2098(RH)(서열번호 31)(컬럼 정제된 LgTrip 2098), #10, #14, #16, #19, #22, #35, #38, #39 및 #42 폴리펩타이드(표 3)를 PLB 용해 완충액에 1:1000으로 희석했다(2ml에 2ul). 100ul의 각 샘플을 96-웰 PCR 트레이 중 1 컬럼의 웰로 전달했다. 샘플을 37℃에서 인큐베이션하고 다양한 시점에서 분취물을 제거했다. 열처리가 완료되면 샘플을 얼음 위에 놓았다. 모든 샘플이 처리되었을 때 PCR 트레이는 실온과 평형이 되게 했다. 샘플을 혼합한 다음, PLB 용해 완충액(495 ul 완충액에 5 ul)에 1:100으로 희석했다. 50 ul의 각 샘플을 50 ul의 NanoGlo® 완충 시약 + 2 uM pep263과 조합했다. 플레이트를 5분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다. 결과는 도 3에 도시된다. 안정성 연구는 추가 분석에 대한 관심 위치로서 LgTrip 2098(서열번호 31)의 위치 42를 식별했다.

[0321] 표 3. LgTrip 돌연변이체에 대한 실험 명칭(LgTrip 2098에 대한 돌연변이).

클론 #	서열
#10	Q42L
#14	I44V, E63D, L142Q
#16	L30S
#19	N17D
#22	Y16C, I56T
#35	L142Q
#38	T2S, M106K
#39	E4D, V27A
#42	E4D

[0322]

[0323] 실시예 5

[0324] 위치 42 부위 포화(발광)

[0325] LgTrip 2098(서열번호 31)에서 위치 42의 아미노산 정체를 최적화하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다(도 4). E. 콜라이 배양액(3ml)을 각 샘플에 대해 준비하고 LB 배지 + 100 ug/ml 암피실린에서 37℃ 하에 밤새 성장시켰다. 그 다음, 배양액을 유도 배지(LB+암피실린+0.1%람노스)에 20X 농도(200μl 중 10μl)로 4반복으로 희석했다. 샘플을 37℃에서 6시간 동안 성장시켰다. 그런 다음 샘플을 0.3X PLB, 25mM HEPES pH 7.5 및 0.001 U/ml RQ1 DNase(세포 10μl 대 용해 완충액 250μl)로 용해시켰다. 그런 다음 50μl의 용해액을 50μl의 NanoGlo® 완충액 + 50μM 푸리마진 + 20nM의 디펩타이드 263(서열번호 35)과 조합했다. 샘플은 BMG Clariostar 광도계에서 측정했다. RLU 값은 LgTrip 2098(서열번호 31)에 대해 정규화했다(도 4).

[0326] **실시예 6**

[0327] **정제된 LgTrip 위치 42 돌연변이체의 37℃ 안정성**

[0328] LgTrip 2098 돌연변이체에서 위치 42의 안정성을 결정하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다(도 5). 폴리펩타이드는 TBS + 0.01% BSA에 20nM로 희석했다. 3반복으로, 각 샘플의 100μl 분취량을 200μl의 박벽 PCR 튜브에 로딩했다. 샘플을 열 순환기에서 37℃ 하에 인큐베이션했다. 다양한 시점에서 샘플을 제거하고, 얼음 위에 둔 다음, 실온으로 평형에 이르게 했다. 샘플을 PLB 용해 완충액(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에 0.2nM(495μl 중 5 μl)로 희석했다. 희석된 각 샘플 50μl를 NanoGlo® 완충액 중 50μM 푸리마진 + 6μM pep263(서열번호 35) 50μl와 조합했다. 샘플을 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다. 반감기는 비선형 회귀에 의해 계산했다(도 5).

[0329] **실시예 7**

[0330] **LgTrip의 부위 포화**

[0331] LgTrip 2098(서열번호 31)의 다양한 위치에서 아미노산의 정체를 최적화하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다(도 6). E. 콜라이 배양액(3ml)을 각 샘플에 대해 준비하고 LB 배지 + 100 μg/ml 암피실린에서 37℃ 하에 밤새 성장시켰다. 그런 다음 배양액을 유도 배지(LB+암피실린+0.1% 람노스)에 20X 농도(200μl 중 10μl)로 4반복으로 희석했다. 샘플을 37℃에서 6시간 동안 성장시켰다. 그런 다음, 샘플을 0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5 + 0.001 U/ml DNase(세포 10μl 대 용해 완충액 250μl)로 용해시켰다. 그런 다음 50μl의 용해액을 50μl의 NanoGlo® 완충액 + 50μM 푸리마진 + 20nM의 디펩타이드 263(서열번호 35)과 조합했다. 샘플은 BMG Clariostar 광도계에서 측정했다. RLU 값은 LgTrip 2098(서열번호 31)에 대해 정규화했다(도 6).

[0332] **실시예 8**

[0333] **LgTrip 3092 주형에 대한 돌연변이**

[0334] LgTrip 3092(서열번호 19) 변이체에 상대적인 다양한 아미노산 치환의 효과를 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(표 4). E. 콜라이 배양액(3ml)을 각 샘플에 대해 준비하고 LB 배지 + 100 ug/ml 암피실린에서 37℃ 하에 밤새 성장시켰다. 그런 다음 배양액을 유도 배지(LB+암피실린+0.1% 람노스)에 20X 농도(200μl 중 10μl)로 4반복으로 희석했다. 샘플을 37℃에서 6시간 동안 성장시켰다. 이어서, 샘플을 0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5 + 0.001 U/ml DNase로 용해시켰다. (세포 10μl 대 용해 완충액 250μl). 그런 다음 50μl의 용해액을 50μl의 NanoGlo® 완충액 + 50μM 푸리마진 + 2nM의 디펩타이드 263(서열번호 35)과 합했다. 돌연변이 용해액을 PLB에 1:100으로 추가 희석했다(495μl 중 5μl). 희석된 용해액 50μl를 50μl의 NanoGlo® 완충액 50μl + 50μM 푸리마진 + 6μM pep263 또는 50μl의 TBS + 20μM LCS(푸리마진) + 6μM pep263(서열번호 35)에 첨가했다. 샘플은 10분 인큐베이션 후 GMM+에서 측정했다. RLU 값은 LgTrip 3092(서열번호 19)에 대해 정규화했다.

[0335] 표 4. LgTrip 3092와 비교되는 LgTrip 변이체의 상대적 발광.

샘플	LCS 6μM 263	Nglo 6μM 263	Nglo 2nM 263
ATG 3092	1.0	1.0	1.0
V127A	4.2	3.5	3.7
V16S	1.3	1.3	3.1
V119A	1.4	1.2	2.0
V127A+T128A	4.9	3.7	3.7
I117N	2.9	2.1	2.5
F120S	2.0	1.6	2.1
G122D	1.2	1.3	2.3
N105S	1.2	1.4	1.6
T126S	2.3	1.4	2.1
G101E	2.3	1.4	3.9
V36E+V102D+E115D	2.4	1.4	1.7

[0336]

[0337] 실시예 9

[0338] LgTrip 3092 주형의 부위 포화

[0339] LgTrip 3092(서열번호 19)의 다양한 위치에서 아미노산의 정체를 최적화하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다. E.콜라이 배양액(3ml)을 각 샘플에 대해 준비하고 LB 배지 + 100 ug/ml 암피실린에서 37℃ 하에 밤새 성장시켰다. 그런 다음 배양액을 유도 배지(LB+암피실린+0.1% 람노스)에 20X 농도(200μl 중 10μl)로 4반복으로 희석했다. 샘플을 37℃에서 6시간 동안 성장시켰다. 그런 다음, 샘플을 0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5 + 0.001 U/ml DNase(세포 10μl 대 용해 완충액 250μl)로 용해시켰다. 그런 다음 50μl의 용해액을 50μl의 NanoGlo® 완충액 + 50μM 푸리마진 + 2nM의 디펩타이드 263(최종 1nM)과 합했다. 샘플은 BMG Clariostar 광도계에서 측정했다. RLU 값은 LgTrip 3092에 대해 정규화했다(도 7).

[0340] 실시예 10

[0341] LgBiT와 비교한 LgTrip 2098 및 LgTrip 3092의 안정성

[0342] LgTrip 2098(서열번호 31) 및 LgTrip 3092(서열번호 33)의 위치 안정성을 LgBiT(서열번호 11)와 비교하기 위해 본원의 실시형태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 8). 정제된 LgTrip 2098, LgTrip 3092 및 LgBiT 샘플을 TBS+0.01% BSA에 20 nM로 희석했다. 각 샘플의 100μl를 200μl의 박벽 PCR 튜브에 분취했다. 샘플을 열 순환기에서 37℃ 하에 인큐베이션했다. 샘플을 다양한 시점에서 제거하고 얼음 위에 두었다. 샘플을 RT로 평형화한 다음, PLB 용해 완충액(0.3X PLB+25mM HEPES pH 7.5)에 0.2nM(495μl 중 5μl)로 희석했다. 각 샘플 50μl를 NanoGlo® 완충액 중 50μM 푸리마진 + 6μM pep263(서열번호 35) 50μl로 희석했다. 샘플을 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다(도 8).

[0343] 실시예 11

[0344] 42℃ 및 60℃에서 LgTrip 변이체의 안정성

[0345] 42℃ 및 60℃에서 LgTrip 변이체의 안정성을 비교하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다(도 9). LgTrip 변이체 샘플을 TBS + 0.01% BSA에 20nM로 희석했다. 100μl 분취량을 200μl 박벽 PCR 튜브에 첨가했다. 샘플을 열 순환기에서 42℃ 또는 60℃에서 인큐베이션했다. 샘플을 다양한 시점에서 제거하고 얼음 위에 두었다. 샘플을 RT로 평형화한 다음, 각각 PLB 용해 완충액(0.3X PLB+25mM HEPES pH 7.5)에 0.2nM(495μl 중 5μl)으로 희석했다. 각각 희석된 샘플 50μl를 NanoGlo® 완충액 중 50μM 푸리마진 + 6μM pep263(서열번호 35) 50μl와 합했다. 샘플을 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다(도 9).

[0346] 실시예 12

[0347] SmTrip9 및 SmTrip10을 사용한 LgTrip 변이체의 친화도

[0348] SmTrip9- 및 SmTrip10-유사 펩타이드에 대한 다양한 LgTrip 변이체의 친화도를 결정하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다(도 10).

[0349] SmTrip9 pep286(서열번호 37) 적정을 위해 정제된 LgTrip 샘플을 TBS + 0.01% BSA + 0.005% IGEPAL에 2nM로 희석했다. TBS + 0.01% BSA + 0.005% IGEPAL + 20μM 푸리마진 + 200μM SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25)을 함유하는 검정 시약을 준비했다. 4uM의 SmTrip9 pep286(서열번호 37)을 검정 시약에 첨가한 다음, 푸리마진 + 200μM SmTrip10 pep86(HiBiT; 서열번호 15)을 함유하는 검정 시약에 500μl 대 500μl로 연속 희석했다. 25ul의 각 펩타이드 적정액을 25ul의 희석된 LgTrip 용액에 첨가했다. 10분 및 15분째에 플레이트 판독기에서 발광을 판독했다.

[0350] SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25) 적정을 위해 정제된 LgTrip 샘플을 TBS + 0.01% BSA + 0.005% IGEPAL에 2nM로 희석했다. TBS + 0.01% BSA + 0.005% IGEPAL + 20μM 푸리마진 + 4μM SmTrip9 pep286(서열번호 37)을 함유하는 검정 시약을 준비했다. 200uM의 SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25)을 그 다음 검정 시약에 첨가한 다음, 푸리마진 + 4μM SmTrip9 pep286(서열번호 37)을 함유하는 검정 시약에 500μl 대 500μl로 연속 희석했다. 25ul의 각 펩타이드 적정액을 희석된 LgTrip 용액 25ul에 첨가했다. 10분 및 15분째에 플레이트 판독기에서 발광을 판독했다.

[0351] **실시예 13**

[0352] **LgTrip 변이체의 안정성(60℃)**

[0353] 60℃에서 LgTrip 변이체의 안정성을 비교하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다(도 11). 정제된 LgTrip 돌연변이체를 TBS + 0.01% BSA에서 20nM로 희석했다. 각 샘플의 100μl를 200μl의 박벽 PCR 튜브에 분취했다. 샘플을 열 순환기에서 60℃에서 인큐베이션한 다음, 다양한 시점에서 제거하고 얼음 위에 놓고 실온으로 평형화한 다음 PLB 용해 완충액(0.3X PLB+25mM HEPES pH 7.5)에서 0.2nM(495μl 중 5μl)으로 희석했다. 희석된 각 샘플 50μl를 NanoGlo® 완충액 중 50μM 푸리마진 + 6μM pep263(서열번호 35) 50μl와 조합했다. 샘플을 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다. 반감기는 GraphPad Prism 비선형 회귀를 사용하여 계산했다(1상 붕괴 안정기를 0으로 설정함).

[0354] **실시예 14**

[0355] **LgBiT 및 LgTrip 변이체의 동역학 프로파일 비교**

[0356] 다양한 LgTrip 변이체의 동역학 프로파일을 NanoLuc® 루시퍼라제(서열번호 3) 및 LgBiT(서열번호 11)/HiBiT(SmTrip10 pep86)(서열번호 25) 2성분 시스템과 비교하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 12). NanoLuc, LgBiT, LgTrip 2098(서열번호 31), LgTrip 3092(서열번호 33) 및 LgTrip 3546(서열번호 51)은 TBS + 0.01% BSA + 0.005% IGEPAL에서 20μM로 희석했다. 샘플을 1:100(198μl 중 2μl)으로 희석한 다음, 1:1000(10ml 중 10μl) 또는 $10E^{-5}$ 희석 하여 전체적으로 0.2nM 최종 농도로 만들었다. LgBiT 폴리펩타이드에 200nM의 SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25)을 첨가했다. LgTrip 변이체에 200μM SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25) 및 20μM SmTrip9 pep286(서열번호 37)을 첨가했다. 샘플을 15분 동안 인큐베이션했다. 각 효소/펩타이드 희석액 50ul를 TBS+0.01% BSA+20μM 생세포 기질(LCS; Promega Cat. No. N205) 또는 NanoGlo® 완충액+50μM 푸리마진과 조합하고, 즉시 GMM+ 광도계에서 판독했다.

[0357] **실시예 15**

[0358] **3분할 시스템에 의한 단백질-단백질 상호작용 검출**

[0359] 단백질-단백질 상호작용을 검출하는데 있어서 3분할 상보성 시스템의 사용을 입증하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 13). SmTrip9 pep245 및 SmTrip10 pep86(도 13a) 또는 SmTrip9 pep245 및 SmBiT(도 13b) 각각에 융합된 FRB 및 FKBP를 함유하는 용해액을 정제된 LgTrip 2098(서열번호 31)에 첨가했다. FRB/FKBP 복합체의 형성은 라파마이신으로 유도했고 3분할 시스템의 촉진된 상보성은 발광에 의해 모니터링했다.

[0360] *세포 및 용해액 준비*. 각 FRB-FKBP 작제물의 배양액을 LB+100ug/ml 암피실린에서 밤새 성장시켰다. LB+0.1% 람노스+0.15% 글루코스+100ug/ml 암피실린에서 배양액을 유도하고(3ml 배양액 중 30μl), 25℃에서 24시간 동안 성장시켰다. 200μl의 10X Fastbreak 세포 용해 시약(Promega)을 2ml의 배양액 0.001 U/ml RQ1 DNase에 첨가했다. 배양액을 회전 혼합기에서 4℃ 하에 30분 동안 인큐베이션한 다음, 30분 동안 3500rpm으로 4℃에서 회전시켰다. 청징화된 용해액을 제거하고 새 튜브에 넣고 동결하여 -70℃에서 보관했다.

[0361] ***검정***. 용해액을 해동하고, TBS + 0.1% BSA에 1:10으로 희석하고, 적절한 용해액을 합쳤다. 용해액을 나누고,

30nM 라파마이신을 분취물 중 하나에 첨가했다. 25μl의 각 용해액을 25μl의 LgTrip 2098(서열번호 31)과 합하고, TBS + 0.01% BSA에 200nM로 희석하고, 1시간 동안 인큐베이션했다. 50μl의 NanoGlo® 완충액 + 50μM 푸리마진을 첨가하고 GMM+에서 발광을 판독했다.

[0362] **실시예 16**

[0363] **무작위 라이브러리 제조 및 스크리닝**

[0364] 변이체 LgTrip 폴리펩타이드(주형 LgTrip 2098 사용)(서열번호 31)의 무작위 라이브러리를 생성하고 β9/β10 디펩타이드(서열번호 35)(pep263)를 사용한 상보성에 대해 스크리닝했다.

[0365] LgTrip 2098(서열번호 32)로부터의 주형 DNA를 물에 10 ug/ml로 희석했다. Diversify™ PCR 무작위 돌연변이유발 키트(63070-ClonTech)를 사용하여 돌연변이체의 무작위 라이브러리를 제조했다. 라이브러리 증폭 산물을 WIZARD SV Gel 및 PCR Clean-Up System(A9281; Promega)을 사용하여 밴드 단리 및 정제했고, pF4Ag에 클로닝하고, KRX 수용성(competent) 세포(Promega)에 형질전환시키고, LB 아가로스 플레이트에 플레이팅했다. 콜로니를 채취하고 LB+암피실린이 포함된 96웰 플레이트의 웰에 넣고 샘플을 37℃에서 밤새 진탕하면서 성장시켰다. 밤샘 배양액을 유도 배지(LB+0.1% 람노스+0.15% 글루코스+100ug/ml 암피실린)에 1:20 희석하고 배양액을 37℃에서 2-6시간 동안 성장시켰다. 10ul의 세포를 250ul의 PLB 용해 완충액(0.3X PLB, 25mM HEPES pH 7.0, 0.001U/ml DNase)에 첨가했다. 50ul의 세포 용해액을 50ul의 검정 완충액(NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진 + 0.2nM의 pep263)과 합했다. 시약 첨가 후 플레이트를 5분 동안 인큐베이션한 다음 ClarioStar 광도계에서 샘플을 판독했다. 추가 스크리닝을 위해 주형 클론에 비해 발광이 개선된 클론을 선택했다.

[0366] 약 6,000개의 LgTrip 2098 기반 변이체 클론을 추가로 스크리닝하고 유리한 돌연변이 부위를 부위 포화 돌연변이유발로 평가했다. 포화 돌연변이유발 후 유리한 돌연변이를 조합하여 LgTrip 클론 LgTrip 3092(서열번호 19)를 유도해냈다. LgTrip 3092(서열번호 19)를 주형으로 사용하여 스크리닝을 반복하였고, 결과적으로 수득되는 클론은 LgTrip 3546(서열번호 51)이었다.

[0367] **실시예 17**

[0368] **LgTrip 클론의 정제**

[0369] LB+0.1% 람노스+0.15% 글루코스+amp에서 LgTrip 돌연변이체의 50ml 배양액을 유도했다. 배양액을 회전시키고 4.5ml의 Hepes pH 7.5 + 0.001U/ml DNase에 재현탁시켰다. FastBreak™ Cell Lysis Reagent(Promega; V8571) 500ul를 첨가하고 샘플을 회전 혼합기에서 4℃에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 샘플을 회전시켜 맑은 용해액을 얻고, 상청액을 새 튜브로 옮겼다. HisLink™ 회전 단백질 정제 시스템을 이용하여 500ul의 HisLink™ 단백질 정제 수지(Promega; V8821)를 샘플에 첨가하고 회전 혼합기에서 4℃에서 2시간 동안 인큐베이션한 후, HisLink 세척/결합 완충액으로 세척하고, 용출 완충액으로 용출시켰다. Slide-A-Lyzer 투석 컬럼을 사용하여 완충액을 TBS로 교환했다.

[0370] **실시예 18**

[0371] **안정성 비교**

[0372] 시간 경과에 따른 LgBiT(서열번호 11) 및 LgTrip 2098(서열번호 31)의 활성 안정성을 비교하기 위해 본원의 실시형태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 14). 정제된 LgTrip 2098 및 LgBiT를 TBS+0.01% BSA 또는 0.3X PLB+25mM HEPES pH 7.5에 20nM로 희석했다. 각 샘플 100μl를 200μl의 박벽 PCR 튜브에 분주했다. 열 순환기에서 37℃에서 샘플을 인큐베이션하고 다양한 시점에서 제거하고 얼음 위에 두었다. 샘플을 실온으로 평형화한 다음, PLB 용해 완충액(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에서 각 샘플을 0.2nM(495μl 중 5μl)로 희석했다. 희석된 각 샘플 50μl를 NanoGlo® 완충액 중 50μM 푸리마진 + 6μM pep263(서열번호 35) 50μl와 조합했다. 샘플을 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다. GraphPad Prism 비선형 회귀를 사용하여 반감기를 계산했다(1상 붕괴 안정기를 0으로 설정함).

[0373] **실시예 19**

[0374] **TBS+최소 BSA 운반체 중 LgTrip의 안정성**

[0375] TBS 및 최소 BSA 운반체에서 NanoLuc®(서열번호 3), LgBiT(서열번호 11), 및 LgTrip 3546(서열번호 51)의 활성의 안정성을 시간 경과에 따라 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 15). NanoLuc, LgBiT 및 LgTrip 3546은 TBS + 0.01% BSA에서 20nM로 희석했다. 각각 100μl를 200μl의 박벽 PCR 튜

브에 분취했다. 샘플을 열 순환기에서 60℃에서 인큐베이션하고 다양한 시점에서 제거하고 얼음 위에 두었다. 샘플을 실온으로 평형화하고 PLB 용해 완충액(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에 0.2nM(495㎕ 중 5㎕)로 희석했다. 희석된 각 샘플 50㎕를 NanoGlo® 완충액에 50㎕ 푸리마진 + 6㎕ pep263(서열번호 35) 50㎕와 합했다. 샘플을 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다. 반감기는 GraphPad Prism 비선형 회귀를 사용하여 계산했다(1상 붕괴 안정기를 0으로 설정).

[0376] **실시예 20**

[0377] **활성에 미치는 염의 영향**

[0378] NanoLuc®(서열번호 3), LgBiT(서열번호 11) LgTrip 2098(서열번호 31) 및 LgTrip 3546(서열번호 51)의 활성에 미치는 염 농도의 효과를 결정하기 위해, 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 16).

[0379] 염 존재 하에 활성을 테스트하기 위해, 각 효소를 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 1uM로 희석하고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 2nM로 추가로 희석했다. 4uM의 pep 263(서열번호 35)을 LgBiT, LgTrip 3546(서열번호 51) 및 LgTrip 2098(서열번호 31)에 첨가하고 30분 동안 인큐베이션했다. 25mM Tris pH 7.5 + 0.01% 터지톨 중 5M NaCl로 시작하여 각각에 대해 2배 적정 시리즈를 준비했다. 10uM 푸리마진을 적정 시리즈의 각 샘플에 첨가하고, 5ul의 각 효소 또는 효소+pep263(서열번호 35)을 45ul의 각 기질 첨가제 혼합물과 합했다. 플레이트를 3분 동안 인큐베이션한 다음 GMM+에서 판독했다.

[0380] 염에 대한 장기간 노출의 효과를 테스트하기 위해 각 효소를 1uM로 희석하고 5M NaCl로 시작하여 25mM Tris pH 7.5 + 0.01% 터지톨에 2배 적정 시리즈를 제조했다. 2ul의 각 효소를 198ul의 NaCl 적정액에 첨가했다(최종 10nM의 각 효소). "무" 첨가제 대조군은 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨이었다. 샘플을 26시간 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 샘플을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨(990 중 10ul, 2회)에 1:10,000으로 희석했다. 4uM pep263(서열번호 35)을 2차 희석으로 LgTrip 2098(서열번호 31), LgTrip 3546(서열번호 51) 및 LgBiT(서열번호 11)에 첨가했다. 50ul의 각 샘플을 50ul의 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진과 조합했다. 플레이트를 3분 동안 인큐베이션한 다음 GMM+에서 판독했다.

[0381] **실시예 21**

[0382] **활성에 미치는 우레아의 영향**

[0383] NanoLuc(서열번호 3), LgBiT(서열번호 11), LgTrip 2098(서열번호 31), 및 LgTrip 3546(서열번호 51)의 활성에 미치는 우레아 농도의 효과를 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 17).

[0384] 우레아 존재 하에 활성을 테스트하기 위해, 각 효소를 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 1uM로 희석하고 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 2nM로 추가로 희석했다. 4uM의 pep263(서열번호 35)을 LgBiT(서열번호 11), LgTrip 3546(서열번호 51) 및 LgTrip 2098(서열번호 31)에 첨가하고 30분 동안 인큐베이션했다. 각각에 대해 10M 우레아로 시작하여 25mM Tris pH 7.5 + 0.01% 터지톨에 2배 적정 시리즈를 제조했다. 10uM 푸리마진을 적정 시리즈의 각 샘플에 첨가하고, 5ul의 각 효소 또는 효소+pep263(서열번호 35)을 45ul의 각 기질 첨가제 혼합물과 합했다. 플레이트를 3분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다.

[0385] 우레아에 대한 장기간 노출의 효과를 테스트하기 위해, 각 효소를 1uM로 희석하고, 10M 우레아로 시작하여 25mM Tris pH 7.5 + 0.01% 터지톨에 2배 적정 시리즈를 제조했다. 2ul의 각 효소를 198ul의 우레아 적정액에 첨가했다(각 효소 최종 10nM). "무" 첨가제 대조군은 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨이었다. 샘플을 26시간 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 샘플을 1:10,000으로 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨(990 ul 중 10ul)에 희석했다. 4uM pep263(서열번호 35)을 LgTrip 2098(서열번호 31), LgTrip 3546(서열번호 51) 및 LgBiT(서열번호 11)에 2차 희석으로 첨가했다. 50ul의 각 샘플을 50ul의 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진과 조합했다. 플레이트를 3분 동안 인큐베이션한 다음 GMM+에서 판독했다.

[0386] 결과는 NanoLuc 및 NanoBiT가 LgTrip 3546에 비해 우레아에 의한 불활성화에 더 민감한 반면, LgTrip 2098은 우레아에 의해 가장 적은 영향을 받는다는 것을 입증한다. 노출 결과는 LgTrip 3546, LgTrip 2098 및 LgBiT가 우레아로 장기간 처리하면 활성을 회복한다는 것을 입증하며, 이는 이들 폴리펩타이드의 활성이 오염 단백질에 의해 부정적인 영향을 받을 수 있으며, 이러한 오염물질의 변성은 활성을 향상시킨다는 것을 나타낸다.

[0387] **실시예 22**

[0388] **활성에 대한 pH의 영향**

[0389] 실험은 NanoLuc®(서열번호 3), LgBiT(서열번호 11), LgTrip 2098(WT)(서열번호 31), 및 LgTrip 3546(서열번호 51)의 활성에 미치는 pH의 효과를 결정하기 위해, 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 18).

[0390] 0.5% 터지톨 중 각각 25mM의 구연산나트륨, MES, PIPES, HEPES, TAPS 및 티오우레아를 함유하는 범용 완충액을 준비했다. 완충액을 20ml의 8개 분취량으로 나누고 NaOH 또는 HCl을 첨가하여 일련의 pH 적정을 생성했다.

[0391] 활성에 미치는 pH의 효과를 테스트하기 위해, 각 효소를 1uM로 희석한 다음, 3ml의 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 0.4nM로 희석했다. 4uM pep263(서열번호 35)을 LgBiT, LgTrip 2098 및 LgTrip 3546에 첨가했다. 각 pH 완충액에 대한 검정 시약(표 5)(완충액 980 중 푸리마진 20ul)을 테스트했다. 10ul의 각 효소/펩타이드 희석액을 50ul의 검정 시약과 합했다. 플레이트를 3분 동안 인큐베이션하고 GMM+에서 판독했다.

[0392] **표 5. 완충액**

성분	MW(g/mol)	g
구연산 나트륨	294.1	1.47
MES	195.24	0.98
PIPES	302.37	1.51
Hepes	238.3	1.19
TAPS	243.3	1.22
티오우레아	76.12	0.53

[0393]

[0394] 다양한 pH의 장기간 노출 효과를 테스트하기 위해 각 효소를 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 1uM로 희석한 다음, 각 완충액에 20nM로 희석했다. T=0 샘플을 혼합한 다음, 200mM HEPES pH 7.5 + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 1:10 희석하고 4℃에서 보관했다. T=8 샘플을 혼합한 다음, 200mM HEPES pH 7.5 + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 1:10으로 희석하고 4℃에서 보관했다. T=24 샘플을 혼합한 다음, 200mM HEPES pH 7.5 + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 1:10으로 희석하고 4℃에서 보관했다. 검정을 수행하기 위해, LgTrip 및 LgBiT를 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 4uM SmTrip10 pep286(서열번호 35)에 1:10으로 희석하고, NanoLuc를 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 희석했다. 40ul의 각 샘플을 40ul의 NanoGlo® 완충액 + 40uM 푸리마진으로 희석하고 3분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다.

[0395] 결과는 LgTrip이 넓은 pH 범위에 내성이 있음을 나타낸다.

[0396] **실시예 23**

[0397] **자가발광**

[0398] LgBiT(서열번호 11) 및 LgTrip 3546(서열번호 51)의 자가발광을 비교하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다. 각각은 DPBS + 0.01% BSA에 3uM로 희석했다. DPBS + 0.01% BSA에 각각 3배 연속 희석액을 제조하고(300ul 대 700ul) 96웰 플레이트의 웰에 넣었다. 플레이트의 마지막 줄은 푸리마진 대조군을 함유했다(n=12). 50ul의 각 적정액(또는 대조군)을 50ul의 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진과 조합하고 3분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다. LgTrip(즉, LgTrip 3546)은 LgBiT에 비해 현저히 감소된 자가발광을 나타냈다(도 19).

[0399] **실시예 24**

[0400] **β9/β10 디펩타이드에 의한 LgTrip의 상보성**

[0401] LgTrip 3546(서열번호 51) 또는 LgBiT(서열번호 11)와 생물발광 복합체를 형성하는 β9/β10 디펩타이드(예를 들어, pep263)(서열번호 35)의 능력을 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다. 이러한 복합체의 발광을 β9/β10 디펩타이드와 LgTrip 3546의 복합체 및 SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25) 또는 디펩타이드인 pep263(서열번호 35)과 LgBiT의 복합체의 발광과 비교했다(도 20). SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25) 및 pep263(서열번호 35)은 H_2O에서 2nM로 희석했다. 300nM에서 시작하여 TBS + 0.01% BSA에 각 펩타이드의 3X 희석 시리즈를 제조했다. 200nM LgTrip 3546 및 LgBiT의 용액을 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진(NanoGlo® 시약)에 제조했다. 50ul의 각 적정액을 50ul의 각 NanoGlo® 시약과 조합하고, 5분 인큐베이션 후 발광을 판독했다. 신호/배경은 펩타이드 의존성 RLU의 양을 배경 판독값으로 나누어 계산했다. 결과는 디펩타이

드가 낮은 펩타이드 농도에서 낮은 RLU를 차지하는 HiBiT보다 약 2 내지 3배 더 높은 K_d를 갖고 있음을 입증한다. LgBiT의 배경은 배경 신호를 감소시킨다. LgBiT/디펩타이드 및 LgTrip/디펩타이드에 대한 RLU 값은 동일했다.

[0402] **실시예 25**

[0403] **SmTrip10 및 SmTrip9와 LgTrip 2098 및 LgTrip 3546 상보성의 비교**

[0404] SmTrip10 pep86-결합된 Frb에 대한 SmTrip9 pep245-결합된 FKBP의 라파마이신 유도 결합에 의해 촉진된, SmTrip10 및 SmTrip9 펩타이드와 각각 LgTrip 2098(서열번호 31) 및 LgTrip 3546(서열번호 51)의 상보성을 입증하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 21). FKBP-SmTrip9 pep245, SmTrip10 pep86-Frb 및 LgTrip 3546 또는 LgTrip 2098을 HEK293 세포(20,000개 세포/웰/96웰 플레이트)에 일시적으로 형질감염시켰다. 샘플을 라파마이신(FKBP/Frb 복합체 형성 유도) 및 10μM 푸리마진의 연속 희석액에 노출시키고 발광을 측정했다. 결과는 SmTrip10 pep86의 친화도가 LgTrip 2098에 비해 LgTrip 3546에 대해 약 10배 더 낮다는 것을 입증한다.

[0405] **실시예 26**

[0406] **다양한 SmTrip10 서열의 친화도**

[0407] 다양한 SmTrip10 pep286(HiBiT; 서열번호 25) 서열과 LgTrip 3546(서열번호 51)/SmTrip9 pep286(서열번호 37) 사이에 발광 복합체를 형성하는 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 22). 효소를 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 200nM로 희석하고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 연속 희석액(900ul에 100ul)을 제조하고(2nM을 만들기 위해 2X), 2nM 샘플을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 1:10으로 희석했다(4.5ml에 500ul). 100uM에서 시작하여 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM의 SmTrip9 pep286(서열번호 37)에 각 SmTrip10-유사 펩타이드의 2X 희석 시리즈를 제조했다. 50ul의 희석된 LgTrip 3546(서열번호 51)을 50ul의 펩타이드 적정과 합하고 실온에서 10분 동안 인큐베이션했다. 100ul의 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마진을 각 샘플에 첨가하고 샘플을 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다.

[0408] **실시예 27**

[0409] **전도 디펩타이드**

[0410] 보체 폴리펩타이드를 활성화하는 반대 베타 가닥 순서(예를 들어, β9-β10 대 β10-β9)를 갖는 디펩타이드의 능력을 비교하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 23). LgTrip 3546(서열번호 51) 및 LgTrip 2098(서열번호 31)을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 200nM로 희석하고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 각각의 연속 희석액을 제조했다(900ul에 100ul). 2nM 샘플을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨(4.5ml에 500ul)로 1:10 희석했다. 각 디펩타이드(pep326(서열번호 179) 및 pep263(서열번호 35))의 20uM 스톡을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 제조했다. 각 펩타이드의 2X 연속 희석액을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨(250ul 중 250ul)로 제조했다. 50ul 희석된 LgTrip 2098 및 LgTrip 3546을 50ul의 각 펩타이드 시리즈와 조합하고 실온에서 20분 동안 인큐베이션했다. TBS(20uM)에 100ul의 LCS(생세포 기질; Promega Catalog No. N205)를 첨가하고 샘플을 3분 동안 인큐베이션한 다음 GMM+에서 판독했다.

[0411] **실시예 28**

[0412] **SmTrip10 성분에 대한 SmTrip9(서열번호 23) 및 SmHiTrip(서열번호 25) 또는 SmBiT(서열번호 13)를 포함하는 디펩타이드의 비교**

[0413] 보체 폴리펩타이드를 활성화시키는 SmHiTrip(서열번호 25) 또는 SmBiT(서열번호 13) 서열을 포함하는 디펩타이드의 능력을 비교하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 24). LgBiT, LgTrip 2098, 및 LgTrip 2899(서열번호 364)를 TBS+0.01% BSA에 200nM로 희석했다. 폴리펩타이드를 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진(3ml 중 30ul)에 1:100으로 추가 희석했다. Pep263(서열번호 35) 및 pep274(서열번호 147)를 TBS+0.01% BSA에 5uM로 희석했다. 각 LgBiT/LgTrip 희석액 50ul를 펩타이드 희석액 50ul와 합하고 5분간 인큐베이션한 다음 GMM+에서 판독했다.

[0414] **실시예 29**

[0415] **LgTrip 3546의 C-말단의 첨가/결실**

[0416] C-말단 첨가/결실 및/또는 펩타이드 태그에 대한 상응하는 첨가/결실이 상보성 및 발광에 미치는 영향을 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 25). 예시적인 테스트된 펩타이드 및 폴리펩타이드는 표 6에 열거된다.

[0417] **표 6. 첨가 및 결실을 포함하는 펩타이드 태그 및 폴리펩타이드 성분**

SmTrip9 SmTrip10
LITPDGSMLFRVTINSVSGWRLFKKIS 주: SmTrip9 펩타이드는 N-말단에 부가적인 SSWKR 서열을 함유함.

LgTrip	C-term	SmTrip9	ID	SmTrip10	ID
ATG-3575 (일명 LgTrip+GS)	--LITPDGS	MLFRVTINS	292	VSGWRLFKKIS	86
ATG-3572 (일명 LgTrip+G)	--LITPDG	SMLFRVTINS	291	VSGWRLFKKIS	86
ATG-3573 (일명 LgTrip-D)	--LITP	DGSMLFRVTINS	293	VSGWRLFKKIS	86
ATG-3574 (일명 LgTrip-PD	--LIT	PDGSMLFRVTINS	294	VSGWRLFKKIS	86
ATG-3575 (일명 LgTrip+GS)	--LITPDGS	MLFRVTINSV	297	SGWRLFKKIS	219
ATG-3572 (일명 LgTrip+G)	--LITPDG	SMLFRVTINSV	296	SGWRLFKKIS	219
ATG-3573 (일명 LgTrip-D)	--LITP	DGSMLFRVTINSV	298	SGWRLFKKIS	219
ATG-3574 (일명 LgTrip-PD	--LIT	PDGSMLFRVTINSV	299	SGWRLFKKIS	219
ATG-3575 (일명 LgTrip+GS)	--LITPDGS	MLFRVTINSVS	302	GWRLFKKIS	206
ATG-3572 (일명 LgTrip+G)	--LITPDG	SMLFRVTINSVS	301	GWRLFKKIS	206
ATG-3573 (일명 LgTrip-D)	--LITP	DGSMLFRVTINSVS	303	GWRLFKKIS	206
ATG-3574 (일명 LgTrip-PD	--LIT	PDGSMLFRVTINSVS	304	GWRLFKKIS	206
ATG-3575 (일명 LgTrip+GS)	--LITPDGS	MLFRVTIN	308	SVSGWRLFKKIS	157
ATG-3572 (일명 LgTrip+G)	--LITPDG	SMLFRVTIN	307	SVSGWRLFKKIS	157
ATG-3573 (일명 LgTrip-D)	--LITP	DGSMLFRVTIN	309	SVSGWRLFKKIS	157
ATG-3574 (일명 LgTrip-PD)	--LIT	PDGSMLFRVTIN	310	SVSGWRLFKKIS	157
ATG-3575 (일명 LgTrip+GS)	--LITPDGS	MLFRVTI	312	NSVSGWRLFKKIS	158
ATG-3572 (일명 LgTrip+G)	--LITPDG	SMLFRVTI	311	NSVSGWRLFKKIS	158
ATG-3573 (일명 LgTrip-D)	--LITP	DGSMLFRVTI	313	NSVSGWRLFKKIS	158
ATG-3574 (일명 LgTrip-PD)	--LIT	PDGSMLFRVTI	314	NSVSGWRLFKKIS	158
ATG-3546 (일명 LgTrip)	--LITPD	GSMLFRVTINSV	295	SGWRLFKKIS	219
ATG-3546 (일명 LgTrip)	--LITPD	GSMLFRVTINSVS	300	GWRLFKKIS	206
ATG-3546 (일명 LgTrip)	--LITPD	GSMLFRVTIN	305	SVSGWRLFKKIS	157
ATG-3546 (일명 LgTrip)	--LITPD	GSMLFRVTI	306	NSVSGWRLFKKIS	158

[0418]

[0419] 첨가/결실 폴리펩타이드를 50ml 배양액에서 성장시키고, 펠릿화하고, 100mm HEPES pH 7.5 + 0.001 U/ml DNase 10ml에 재현탁시켰다. Fastbreak Cell Lysis Reagent(Promega Corporation) 1ml 및 HisLink Resin(Promega Corporation) 1ml를 첨가하고 4℃에서 3시간 동안 회전식 진탕기에서 인큐베이션했다. 수지를 침전시키고, 샘플을 100mM HEPES pH 7.5 + 10mM 이미다졸로 4회 세척했다. 폴리펩타이드는 500ul HisLink 용출 완충액으로 2회 용출시켰다. 열투석 튜브를 사용하여 1X TBS에 대해 평형화했다.

[0420] 효소를 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에서 200nM로 희석하고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에서 연속 희석액을 제조했다(900ul에 100ul). 2nM 샘플을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨(4.5ml에 500ul)로 1:10 희석했다. SmTrip9- 및 SmTrip10-유사 펩타이드를 표 7에 따른 폴리펩타이드 보체와 조합하고 실온에서 10분 동안 인큐베이션했다. 100ul의 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마진을 첨가하고 10분 동안 인큐베이션한 다음 GMM+에서 판독했다.

[0421] **표 7. 테스트된 폴리펩타이드/펩타이드 조합.**

그룹 1	SmTrip 9	SmTrip10
3546	286	86
3575	292	86
3572	291	86
3573	293	86
3574	294	86

그룹 2	SmTrip 9	SmTrip10
3546	286	86
3575	297	219
3572	296	219
3573	298	219
3574	299	219

그룹 3	SmTrip 9	SmTrip10
3546	286	86
3575	302	206
3572	302	206
3573	303	206
3574	304	206

그룹 4	SmTrip 9	SmTrip10
3546	286	86
3575	312	158
3572	312	158
3573	312	158
3574	312	158

그룹 5	SmTrip 9	SmTrip10
3546	286	86
3546	295	219
3546	300	206
3546	305	157
3546	306	158

[0422]

[0423] **실시예 30**

[0424] **폴리펩타이드/펩타이드 및/또는 펩타이드/펩타이드 중첩**

[0425] 폴리펩타이드 성분과 β-가닥에 상응하는 펩타이드 사이 또는 두 펩타이드 사이의 서열 중첩을 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 26). 이러한 실험에서, 폴리펩타이드 성분 및 펩타이드, 또는 2개의 펩타이드는 각각 기본 루시퍼라제의 동일한 아미노산에 상응하는 아미노산을 포함한다.

[0426] 폴리펩타이드는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 200nM로 희석했다. TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 연속 희석액(900ul에 100ul)을 제조했다. 각 폴리펩타이드 샘플 2nM을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨(4.5ml에 500)에 1:10 희석했다. 표 8에 따라 폴리펩타이드 및 펩타이드, 즉 각 LgTrip 돌연변이체 50ul와 펩타이드 50ul를 조합했다. 반응을 실온에서 10분 동안 인큐베이션했다. 다음으로, 100ul의 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마진을 첨가하고, 반응물을 GMM+ 광도계에서 판독하기 전에 10분 더 인큐베이션했다.

[0427] **표 8. 테스트된 폴리펩타이드/펩타이드 조합.**

그룹 1	SmTrip9	SmTrip10
3546	286	86
3546	286	219
3546	286	206
3546	286	157
3546	286	158

그룹 2	SmTrip9	SmTrip10
3575	286	86
3575	286	219
3575	286	206
3575	286	157
3575	286	158

그룹 3	SmTrip9	SmTrip10
3546	293	86
3546	293	219
3546	293	206
3546	293	157
3546	293	158

그룹 4	SmTrip9	SmTrip10
3575	293	86
3575	293	86
3575	293	86
3575	293	86
3575	293	86

그룹 5	SmTrip9	SmTrip10
3546	294	86
3546	294	219
3546	294	206
3546	294	157
3546	294	158

그룹 6	SmTrip9	SmTrip10
3575	294	86
3575	294	219
3575	294	206
3575	294	157
3575	294	158

[0428]

[0429] **실시예 31**

[0430] **β9-펩타이드의 정체는 β10-펩타이드의 친화도를 변경시킨다**

[0431] 폴리펩타이드 성분과 β-가닥에 상응하는 펩타이드 사이 또는 두 펩타이드 사이의 서열 중첩을 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 27). 이러한 결과는 β9 가닥 펩타이드(SmTrip9)의 서열이 β10 가닥 펩타이드(SmTrip10)의 친화도에 영향을 미칠 수 있음을 보여준다.

[0432] *SmTrip9 적정*

[0433] LgTrip 3546(서열번호 51)을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에서 200nM로 희석하고 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 연속 희석액을 제조했다(900ul에 100ul). 2nM 폴리펩타이드 샘플을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨(4.5ml에 500)에 1:10 희석했다.

[0434] 20uM에서 시작하여 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 100uM의 SmTrip10 pep86(서열번호 25)에 각 SmTrip9 펩타이드의 2X 희석 시리즈를 제조했다. 희석된 LgTrip 3546(서열번호 51) 50ul를 각 펩타이드 적정 50ul와 합했다. 반응물을 실온에서 10분 동안 인큐베이션했다. 100ul의 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마진을 첨가하고, 반응물을 10분 더 인큐베이션하고, GMM+에서 판독했다.

[0435] *SmTrip10 적정*

[0436] LgTrip 3546(서열번호 51)을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 200nM로 희석하고 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 연속 희석액을 제조했다(900ul에 100ul). 2nM 폴리펩타이드 샘플을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨(4.5ml에 500)에 1:10으로 희석했다.

[0437] 100 uM으로 시작하여 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM의 SmTrip9-유사 펩타이드에 SmTrip10 pep86(서열번호 25)의 2X 희석 시리즈를 제조했다. 희석된 LgTrip 3546 50ul를 각 펩타이드 적정액 50ul와 합했다. 반응물을 실온에서 10분 동안 인큐베이션했다. 100ul의 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마진을 첨가하고, 반응물을 10분 더 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다.

[0438] *결과(도 27)*

[0439] SmTrip 9 펩타이드 변이체를 불변 SmTrip10 ep86(서열번호 15)의 존재 하에 적정한 다음(도 27a), SmTrip10 pep86을 포화량의 각 SmTrip9 변이체 펩타이드의 존재하에 적정했다(도 27b). 이는 SmTrip10 서열의 친화도가 SmTrip9 서열에 따라 변경될 수 있음을 보여준다. 실험은 β9-유사 펩타이드(예를 들어, SmTrip9)의 정체가 폴리펩타이드 성분에 대한 β10-유사 펩타이드(예를 들어, SmTrip10)의 친화도에 영향을 미칠 수 있음을 입증한다. SmTrip9 pep293(서열번호 154) 및 SmTrip9 pep294(서열번호 155) 서열은 LgTrip 3546(서열번호 51)의 C-말단과 중첩되며, SmTrip9 pep286(서열번호 37)(중첩 없음)에 비해 친화도 감소를 보이지만, LgTrip 3546에 대한 SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25)의 친화도도 감소시킨다. SmTrip9 pep298(서열번호 158) 및 SmTrip9 pep299(서열번호 159) 서열은 LgTrip 3546의 C-말단 및 SmTrip10 pep86의 N-말단(SmHiTrip; 서열번호 25)과 중첩되며, LgTrip 3546에 대한 SmTrip10 pep86(HiBiT)의 친화도를 감소시킨다.

[0440] **실시예 32**

[0441] **폴리펩타이드 및 β9-펩타이드에 대한 β10 펩타이드 성분의 친화도에 미치는 β10-펩타이드 정체의 영향.**

[0442] 폴리펩타이드 성분과 β-가닥에 상응하는 펩타이드 사이 또는 두 펩타이드 사이의 서열 중첩 또는 서열 갭이 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드의 친화도에 어떻게 영향을 미치는지를 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 28). LgTrip 3546(서열번호 51)을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 200nM로 희석하고 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 연속 희석액을 제조했다(900ul에 100ul). 2nM 폴리펩타이드 샘플을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨(4.5ml에 500)에 1:10으로 희석했다. 100uM에서 시작하여 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM의 SmTrip9 pep286(서열번호 37)에 각 SmTrip10-유사 펩타이드의 2X 희석 시리즈를 제조했다. 희석된 LgTrip 3546 50ul를 각 펩타이드 적정액 50ul와 합했다. 반응물을 실온에서 10분 동안 인큐베이션했다. 100ul의 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마진을 첨가하고, 반응물을 10분 더 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다.

[0443] **실시예 33**

[0444] **다양한 포화 β10-유사 펩타이드의 존재하에 β9-유사 펩타이드의 친화도 측정**

[0445] β9-유사(예를 들어, SmTrip9) 펩타이드의 친화도가 LgTrip 3546(서열번호 51)과 일정한 농도의 다양한 β10-유사(예를 들어, SmTrip10) 펩타이드의 존재 하에 어떻게 영향을 받는지를 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 29). 폴리펩타이드 성분 LgTrip 3546을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 200nM로

희석하고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 연속 희석액을 제조(900ul에 100ul)하고(2nM을 만들기 위해 2X), 2nM 샘플을 TBS+0.01% BSA+0.01% 터지톨(4.5ml에 500μl)에 1:10으로 희석했다. 20uM으로 시작하여 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 100uM의 각 SmTrip10 유사 펩타이드에 각 β9-유사 펩타이드(SmTrip9 pep286(서열번호 37) 및 SmTrip9 pep287(서열번호 148))의 2X 희석 시리즈를 제조했다. 희석된 LgTrip 3546(서열번호 51) 50ul를 각 펩타이드 적정액 50ul와 합했다. 반응물을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고, 100ul의 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마진을 첨가하고, 반응물을 추가로 10분 더 인큐베이션한 다음 GMM+에서 판독했다.

[0446] **실시예 34**

[0447] **HEK293 세포에서 촉진된 상보성에 대한 작제물 배향의 효과**

[0448] LgTrip 3546(서열번호 51)과의 상보성에 대한 펩타이드 태그에 상대적인 상호작용 요소(FRB 및 FKBP)의 배향 효과를 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 30). 100,000 RLU 초과의 미유도 신호는 배경 오염을 나타내며, 이는 명백한 배수 반응(fold-response)을 감소시킨다.

[0449] HEK293 세포는 5% CO_2와 함께 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포는 FuGENE 프로토콜을 사용하여 웰당 3ug DNA(SmTrip9 pep245-FKBP, FKBP-SmTrip9 pep245, SmTrip10 pep86-FKBP, FKBP-SmTrip10 pep86, SmTrip9 pep245-FRB, FRB-SmTrip9 pep245, SmTrip10 pep86-FRB, 또는 FRB-SmTrip10 pep86 작제물)로 형질감염시켰다. 세포는 DPBS에 세척했다. 1ml DPBS를 첨가했고, 세포를 -80C에서 약 10분 동안 동결시키고, 실온에서 해동시켰다. 용해액을 10분 동안 원심분리하여 청징화하고, TBS+200nM LgTrip(+/- 30nM RAP)에 1:10으로 희석하고, 실온에서 30분 동안 항온처리했다. 각 샘플 50ul을 50ul의 TBS+20uM 푸리마진과 합하고, 5분째에 발광을 판독했다.

[0450] **실시예 35**

[0451] **E. 콜라이에서 촉진된 상보성에 미치는 작제물 배향의 효과**

[0452] 펩타이드 태그에 상대적인 상호작용 요소(FRB 및 FKBP)의 배향이 LgTrip 3546(서열번호 51)에 의한 상보성에 미치는 효과를 결정하기 위해, 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 31).

[0453] 각 작제물의 밤샘 배양액을 LB+100ug/ml 암피실린에서 제조했다. 배양액을 유도 배지(LB+amp+0.1% 람노스+0.15% 글루코스)로 1:100으로 희석하고, 세포를 25℃에서 20시간 동안 성장시키고, PLB 용해 완충액(0.3X PLB, 25mM Hepes pH 7.5, 0.001U/ul Rq1 DNase; 250ul 세포, 750ul PLB)으로 15분 동안 용해시켰다. 세포를 200nM LgTrip 3546 및 +/- 30nM RAP을 함유하는 CO_2 독립 배지 + 10% FBS로 5X 희석했다. 반응을 실온에서 30분 동안 인큐베이션하고, 동일한 부피의 NanoGlo+50uM 푸리마진(50ul 대 50ul)과 조합하고, 5분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다.

[0454] **실시예 36**

[0455] **다양한 β10 유사 펩타이드에 대한 Kd 측정**

[0456] LgTrip 3546(서열번호 51) 및 SmTrip9 pep286(서열번호 37)과 다양한 β10-유사 펩타이드에 대한 Kd 값을 측정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 32). TBS + 0.005% + 0.01% BSA에 20uM SmTrip9 pep286(서열번호 37)의 용액을 제조했다. SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25), SmTrip10 pep288(서열번호 149), SmTrip10 pep289(서열번호 150), 및 SmTrip10 pep290(서열번호 151)의 3X 연속 희석액을 제조했다(100uM에서 시작하여 350ul TBS+0.01% BSA+286 용액에 150ul). 20nM LgTrip 3546 용액은 TBS + 0.01% BSA에 제조한 다음, TBS + 0.01% BSA에 1:10으로 희석했다. 25ul의 각 펩타이드 용액을 2.5ul의 LgTrip 3546 용액과 합했다. 반응을 10분 동안 인큐베이션하고, 28ul의 TBS+20uM LCS(Promega 카탈로그 번호 N205)를 첨가하고, 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다. 이 실험은 서열번호 25의 N-말단에 "V" 또는 "VS"의 첨가가 SmTrip10 pep86(HiBiT)에 비해 SmTrip10-유사 펩타이드의 친화도를 증가시킨다는 것을 보여준다.

[0457] **실시예 37**

[0458] **루시퍼라제 광 출력에 대한 폴리펩타이드/β9 분할 부위의 효과**

[0459] 폴리펩타이드 성분과 SmTrip9-유사 펩타이드 사이의 분할 부위 이동 효과를 분석하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다(도 33). 다양한 C-말단 연장 또는 결실을 갖는 폴리펩타이드 성분을 TBS +

0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 0.2 nM로 희석하고, 50 uM SmTrip10 pep86(서열번호 25)을 각각에 첨가했다. SmTrip9 pep286(서열번호 37)을 SmTrip10 pep86+LgTrip 용액에 10 uM로 첨가하고, 샘플을 10분 동안 인큐베이션했다. TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마진 검출 시약을 1:1로 첨가하고, 발광을 판독했다. 모든 합성 SmTrip9 펩타이드는 N-말단 용해도 태그 SSWKR을 함유했다.

[0460] **실시예 38**

[0461] **루시퍼라제 광 출력에 대한 LgTrip C-말단과 SmTrip9 pep286 사이의 서열 갭 및 중첩 효과**

[0462] 폴리펩타이드 성분과 SmTrip9-유사 펩타이드 사이의 갭 및/또는 중첩 효과를 분석하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 34). 다양한 C-말단 연장 또는 결실을 갖는 폴리펩타이드 성분을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에서 0.2 nM로 희석하고, 50 uM SmTrip10 pep86(서열번호 25)을 각각에 첨가했다. 10 uM의 SmTrip9 pep286을 SmTrip10 pep86+LgTrip 용액에 첨가하고, 반응물을 10분 동안 인큐베이션했다. TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마진 검출 시약을 1:1로 첨가하고, 발광을 판독했다.

[0463] **실시예 39**

[0464] **루시퍼라제 광 출력에 대한 LgTrip 3546 및 SmTrip10 pep 86(HiBiT)과 SmTrip9 서열 갭 및 중첩의 효과**

[0465] SmTrip9-유사 펩타이드와 폴리펩타이드 성분(예를 들어, LgTrip) 및/또는 SmTrip10-유사 펩타이드 사이의 갭 및/또는 중첩의 효과를 분석하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 35). LgTrip 3546(서열번호 51)을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에서 0.2 nM로 희석하고, 각각에 50 uM SmTrip10 pep86(서열번호 25)을 첨가했다. SmTrip9 pep286(서열번호 37)을 SmTrip10 pep86+LgTrip 용액에 10 uM로 첨가하고, 샘플을 10분 동안 인큐베이션했다. TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마진 검출 시약을 1:1로 첨가하고, 발광을 판독했다. 모든 합성 SmTrip9 펩타이드는 N-말단 용해도 태그인 SSWKR을 함유했다.

[0466] **실시예 40**

[0467] **SmTrip9 펩타이드 길이 변이체의 생화학적 분석(Kd 및 Bmax)**

[0468] LgTrip 3546(서열번호 51) 및 SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 15)과 상이한 길이의 SmTrip9 펩타이드의 상보성을 분석하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 36-37).

[0469] *SmTrip9 적정(도 36)*

[0470] LgTrip 3546(서열번호 51) 폴리펩타이드는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에서 0.2 nM로 희석했다. 100uM SmTrip10 pep86은 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 제조했다. 각 SmTrip9-유사 펩타이드의 20uM 용액을 SmTrip10 pep86 용액에 첨가했다. SmTrip10 pep86 용액을 희석제로 사용하여 각 SmTrip9 펩타이드 용액의 2X 연속 희석액을 제조했다. 펩타이드 희석액과 LgTrip 3546 용액을 1:1로 합하고 10분 동안 인큐베이션했다. TBS+0.01% BSA+0.01% 터지톨+20uM 푸리마진 검출 시약을 첨가(1:1)하고 발광을 검출했다.

[0471] *HiBiT(SmTrip10) 적정(도 37)*

[0472] LgTrip 3546(서열번호 51) 폴리펩타이드를 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 0.2 nM로 희석했다. 20 uM SmTrip9-유사 펩타이드 용액은 테스트할 각 SmTrip9-유사 펩타이드에 대해 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 제조했다. SmTrip10 pep86의 100uM 용액은 각 SmTrip9-유사 펩타이드 용액에 첨가했다. 희석제로서 각 SmTrip9-유사 펩타이드 용액을 사용하여 SmTrip10 pep86의 2X 연속 희석액을 제조했다. 펩타이드 희석액과 LgTrip 3546 용액을 1:1로 합하고 10분 동안 인큐베이션했다. TBS+0.01% BSA+0.01% 터지톨+20uM 푸리마진 검출 시약을 첨가하고(1:1), 발광을 검출했다.

[0473] **실시예 41**

[0474] **SmTrip9 pep286 점 돌연변이의 생화학적 친화도 및 Bmax**

[0475] LgTrip 3546(서열번호 51) 및 SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25)에 대한 SmTrip9 pep286(서열번호 37) 점 돌연변이체의 친화도를 분석하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다. LgTrip 3546 폴리펩타이드를 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 0.2 nM로 희석했다. 100uM SmTrip10 pep86은 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 제조했다. 각 SmTrip9-유사 펩타이드의 20uM 용액을 SmTrip10 pep86 용액에 첨가했다. SmTrip10 pep86 용액을 희석제로 사용하여 각 SmTrip9-유사 펩타이드 용액의 2X 연속 희석액을 제조했다. 동량의 펩타이드 희석액과 LgTrip 용액을 합하고 10분 동안 인큐베이션했다. TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마

진 검출 시약을 첨가하고(1:1, 부피:부피), 발광을 검출하여(도 38) 각 SmTrip9-유사 펩타이드의 Kd 및 Bmax를 결정했다.

[0476] **실시예 42**

[0477] **생화학적 친화도 및 Bmax에 미치는 SmTrip9 용해도 태그의 효과**

[0478] 대안적인 용해도 태그와 SmTrip9-유사 펩타이드의 친화도를 분석하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 39). LgTrip 3546(서열번호 51)을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 0.2 nM로 희석했다. 100uM SmTrip10/pep86 용액을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 제조했다. SmTrip10 pep86 용액에 각 SmTrip9-유사 펩타이드의 20uM 용액을 제조했다. 희석제로서 SmTrip10 pep86 용액을 사용하여 각 SmTrip9-유사 펩타이드의 2X 연속 희석액을 제조했다. 동량의 펩타이드 희석액을 LgTrip 3546 용액과 합하고 반응물을 10분 동안 인큐베이션했다. TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마진 검출 시약을 반응물에 1:1 부피:부피로 첨가하고, 10분간 인큐베이션 후 발광을 판독했다.

[0479] **실시예 43**

[0480] **C-말단 연장 서열**

[0481] C-말단 서열 연장을 갖는 SmTrip9-유사 펩타이드의 친화도를 분석하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다(도 40).

[0482] *SmTrip9 펩타이드 적정*

[0483] LgTrip 3546(서열번호 51) 폴리펩타이드를 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 0.2 nM로 희석했다. 100uM SmTrip10 pep86은 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 제조했다. 각 SmTrip9-유사 펩타이드의 20uM 용액을 SmTrip10 pep86 용액에 첨가했다. SmTrip10 pep86 용액을 희석제로 사용하여 각 SmTrip9-유사 펩타이드 용액의 2X 연속 희석액을 제조했다. 펩타이드 희석액 및 LgTrip 3546 용액을 1:1로 합하여 10분 동안 인큐베이션했다. TBS+0.01% BSA+0.01% 터지톨+20uM 푸리마진 검출 시약을 첨가(1:1)하고 발광을 검출했다.

[0484] *SmTrip10 pep 86(HiBiT) 적정*

[0485] LgTrip 3546(서열번호 51) 폴리펩타이드를 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 0.2 nM로 희석했다. 20 uM SmTrip9-유사 펩타이드 용액은 테스트할 SmTrip9-유사 펩타이드에 대해 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에서 제조했다. SmTrip10 pep86(서열번호 25)의 100uM 용액을 각 SmTrip9-유사 용액에 첨가했다. 희석제로서 각 SmTrip9-유사 펩타이드 용액을 사용하여 SmTrip10 pep86의 2X 연속 희석액을 제조했다. 펩타이드 희석액과 LgTrip 3546 용액을 1:1로 합하고 10분 동안 인큐베이션했다. TBS+0.01% BSA+0.01% 터지톨+20uM 푸리마진 검출 시약을 첨가(1:1)하고, 발광을 검출했다.

[0486] **실시예 44**

[0487] **FRB-FKBP의 측정은 KRX E. 콜라이 용해액에서 FRB-SmTrip10 변이체 및 FKBP 융합 SmTrip9 pep245를 사용하여 상보성을 촉진시켰다**

[0488] FRB-SmTrip10 변이체, FKBP-SmTrip9 pep245 및 SmTrip9 pep245-FKBP의 밤샘 배양액은 글리세롤 스톡으로부터 LB+100ug/ml 암피실린에서 성장시켰다. 세포를 LB + 0.15% 글루코스 + 0.1% 람노스 + Amp에 1:100으로 희석하고, 25℃에서 20시간 동안 진탕했다. 배양액을 PLB에 1:4로 희석하고 실온에서 15분 동안 인큐베이션하여 세포를 용해시켰다. SmTrip9/SmTrip10 펩타이드 조합은 1:1(부피:부피)로 혼합했다. 혼합물을 30nM 라파마이신이 있거나 없는 PLB + 200nM LgTrip 3546(서열번호 51)에 1:5로 희석하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 각각의 반응은 50ul의 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진과 합하고, 5분째에 발광을 측정했다. 배수 유도(+rap 신호/-rap 신호)에 대한 결과는 도 41에 도시된다. FRB-SmTrip10 변이체 펩타이드 작제물은 다양한 링커 길이, 링커 함유물(알라닌-이소류신이 있거나 없음)을 보유했고, 헥사히스티딘 태그가 함유되거나 결여되었다.

[0489] **실시예 45**

[0490] **HEK 용해액에서 FRB-SmTrip10 변이체 및 FKBP 융합된 SmTrip9 pep245를 사용한 FRB-FKBP 촉진된 상보성의 측정**

[0491] FRB-SmTrip10 변이체, FKBP-SmTrip9 pep245 및 SmTrip9 pep245-FKBP의 밤샘 배양액은 5% CO_2와 함께 37℃에서 성장시켰다. FuGENE 프로토콜을 사용하여 웰당 1 ug DNA(FKBP 또는 FRB 작제물)로 세포를 형질감염시켰다. 세포를 1 ml DPBS에서 세척했다. 1ml DPBS를 첨가하고 배양액을 -80℃에서 10분 동안 동결시켰다. 배양액을 실온에

서 해동하여 세포를 용해시켰다. 용해액을 10분 동안 원심분리하여 청징화하고 PLB에 2배 희석했다. SmTrip9/SmTrip10 펩타이드 조합은 1:1(부피:부피)로 혼합했다. 혼합물을 30nM 라파마이신이 있거나 없는 PLB + 200nM LgTrip 3546(서열번호 51)으로 1:5로 희석하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 각각의 반응은 50ul의 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진과 합하고 5분째에 발광을 측정했다. 배수 유도(+rap 신호/-rap 신호)에 대한 결과는 도 42에 도시된다. FRB-SmTrip10 변이체 펩타이드 작제물은 다양한 링커 길이, 링커 함유물(알라닌-이소류신이 있거나 없음)을 보유했고, 헥사히스티딘 태그가 함유되거나 결여되었다.

[0492] **실시예 46**

[0493] **KRX E. 콜라이 용해액에서 양쪽 배향으로 FKBP에 융합된 FRB-SmTrip10 pep86(HiBiT)/SmTrip10 pep289(VS-HiBiT) 및 SmTrip9 서열을 사용한 FRB-FKBP 촉진 상보성의 측정**

[0494] FKBP에 융합된 FRB-SmTrip10 pep86(HiBiT; 서열번호 25) 또는 FRB-SmTrip10 pep289(VS-HiBiT; 서열번호 150) 및 SmTrip9-유사 펩타이드 서열에 대한 밤샘 배양액은 글리세롤 스톡으로부터 LB+100ug/ml 암피실린에서 성장시켰다. 세포를 LB + 0.15% 글루코스 + 0.1% 람노스 + Amp에서 1:100으로 희석하고 25℃에서 20시간 동안 진탕시켰다. 배양액을 PLB에 1:4로 희석하고 실온에서 15분 동안 인큐베이션하여 용해시켰다. SmTrip9/SmTrip10 펩타이드 조합은 1:1(부피:부피)로 혼합했다. 혼합물은 30nM 라파마이신이 있거나 없는 PLB + 200nM LgTrip 3546(서열번호 51)에 1:5로 희석하고, 반응물은 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 각각의 반응은 50ul의 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진과 조합했고, 발광은 5분째에 측정했다. 결과는 도 43 내지 47에 도시된다.

[0495] **실시예 47**

[0496] **HEK 용해액에서 2가지 배향으로 FKBP에 융합된 FRB-SmTrip10 pep86(HiBiT)/SmTrip10 pep289(VS-HiBiT) 및 SmTrip9 서열을 사용한 FRB-FKBP 촉진 상보성의 측정**

[0497] FKBP에 융합된 FRB-SmTrip10 pep86(HiBiT; 서열번호 25) 또는 FRB-SmTrip10 pep289(VS-HiBiT; 서열번호 150) 및 SmTrip9 유사 펩타이드 서열의 밤샘 배양액은 37℃, 5% CO_2 하에 성장시켰다. FuGENE 프로토콜을 사용하여 웰당 1 ug DNA(FKBP 또는 FRB 작제물)로 세포를 형질감염시켰다. 세포를 1 ml DPBS에서 세척했다. 1ml의 DPBS를 첨가하고 배양액을 -80℃에서 10분 동안 동결시켰다. 배양액을 실온에서 해동하여 세포를 용해시켰다. 10분 동안 원심분리하여 용해액을 청징화하고 PLB에서 2배 희석했다. SmTrip9/SmTrip10 펩타이드 조합은 1:1(부피:부피)로 혼합했다. 혼합물을 30nM 라파마이신이 있거나 없는 PLB + 200nM LgTrip 3546(서열번호 51)에 1:5로 희석하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 각각의 반응을 50ul의 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진과 합했고, 발광은 5분째에 측정했다. 결과는 도 48 내지 50에 도시된다.

[0498] **실시예 48**

[0499] **E. 콜라이 용해액에서 FKBP에 융합된 FRB-SmTrip10 pep86(HiBiT)/SmTrip10 pep289(VS-HiBiT) 및 SmTrip9 서열을 사용한 FRB-FKBP 촉진 상보성의 측정**

[0500] FRB-SmTrip10 pep86(HiBiT; 서열번호 25) 또는 FRB-SmTrip10 pep289(VS-HiBiT; 서열번호 150) 및 FKBP에 융합된 SmTrip9-유사 펩타이드 서열에 대한 밤샘 배양액은 글리세롤 스톡으로부터 LB+100ug/ml 암피실린에서 성장시켰다. 세포를 LB + 0.15% 글루코스 + 0.1% 람노스 + Amp에 1:100으로 희석하고 25℃에서 20시간 동안 진탕시켰다. 배양액을 PLB에 1:4로 희석하고 실온에서 15분 동안 인큐베이션하여 용해시켰다. SmTrip9/SmTrip10 펩타이드 조합은 1:1(부피:부피)로 혼합했다. 혼합물을 30nM 라파마이신이 있거나 없는 PLB + 200nM LgTrip 3546(서열번호 51)에 1:5로 희석하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 각각의 반응을 50ul의 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진과 합했고, 발광은 5분째에 측정했다. 결과는 도 57, 59, 60, 62-63, 66-67 및 70-71에 도시된다. 도 57에서, **는 SmTrip9 펩타이드 또는 SmTrip10 펩타이드의 바로 상류에 있는 링커에서 알라닌-이소류신(AI)이 제거되었음을 나타낸다. 모든 후속 도면에서 각각 SmTrip9 펩타이드 또는 SmTrip10 펩타이드와의 C-말단 FKBP 또는 FRB 융합체에서 알라닌-이소류신은 없다.

[0501] **실시예 49**

[0502] **HEK293 용해액에서 FKBP에 융합된 FRB-SmTrip10 pep86(HiBiT)/SmTrip10 pep289(VS-HiBiT) 및 SmTrip9 서열을 사용한 FRB-FKBP 촉진 상보성의 측정**

[0503] FKBP에 융합된 FRB-SmTrip10 pep86(HiBiT; 서열번호 25) 또는 FRB SmTrip10 pep289(VS-HiBiT; 서열번호 150) 및 SmTrip9-유사 펩타이드 서열의 밤샘 배양액은 5% CO_2와 함께 37℃에서 성장시켰다. FuGENE 프로토콜을 사용

하여 웰당 3 ug DNA(FKBP 또는 FRB 작제물)로 세포를 형질감염시켰다. 세포는 1 ml DPBS에서 세척했다. 1ml의 DPBS를 첨가하고 배양액을 -80℃에서 10분 동안 동결시켰다. 배양액을 실온에서 해동하여 세포를 용해시켰다. 용해액을 10분 동안 원심분리하여 청징화하고 PLB에 2배 희석했다. SmTrip9/SmTrip10 펩타이드 조합은 1:1(부피:부피)로 혼합했다. 혼합물을 30nM 라파마이신이 있거나 없는 PLB + 200nM LgTrip 3546(서열번호 51)으로 1:5로 희석하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 각각의 반응은 50ul의 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진과 합했고, 발광은 5분째에 측정했다. 결과는 도 58, 61, 64-65, 68-69 및 72-73에 도시된다. 도 58에서 **는 SmTrip9 펩타이드 또는 SmTrip10 펩타이드의 바로 상류에 있는 링커에서 알라닌-이소류신(AI)이 제거되었음을 나타낸다. 모든 후속 도면에서 각각 SmTrip9 펩타이드 또는 SmTrip10 펩타이드와의 C-말단 FKBP 또는 FRB 융합체에 알라닌-이소류신은 없다.

[0504] **실시예 50**

[0505] **다양한 SmTrip9 서열의 생화학적 분석(Kd 및 Bmax)**

[0506] 결과는 도 74 내지 76에 도시된다.

[0507] *SmTrip9 유사 펩타이드 적정*

[0508] LgTrip 3546(서열번호 51)을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 0.2 nM로 희석했다. 100 uM SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25)을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 제조했다. SmTrip10 pep86 용액에서 각 SmTrip9-유사 펩타이드의 20uM 용액을 제조했다. SmTrip10 pep86 용액을 희석제로 사용하여 각 SmTrip9-유사 펩타이드의 2X 연속 희석액을 제조했다. 펩타이드 희석액을 LgTrip 3546(서열번호 51) 용액과 1:1로 합하고, 10분 동안 인큐베이션했다. TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마진(Fz) 검출 시약을 1:1로 첨가했다. 10분째에 발광을 판독했다.

[0509] *SmTrip10 pep86(HiBiT) 적정*

[0510] LgTrip 3546(서열번호 51)을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에서 0.2 nM로 희석했다. 20μM SmTrip9-유사 펩타이드 용액은 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 제조했다. SmTrip10 pep86을 각 SmTrip9-유사 펩타이드 용액에 100 uM로 첨가했다. 희석제로서 SmTrip9-유사 펩타이드 용액을 사용하여 각 SmTrip10 pep86(서열번호 25)의 2X 연속 희석액을 제조했다. 펩타이드 희석액을 LgTrip 3546(서열번호 51) 용액과 1:1로 합하고 10분 동안 인큐베이션했다. TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마진(Fz) 검출 시약을 1:1로 첨가했다. 10분째에 발광을 판독했다.

[0511] **실시예 51**

[0512] **합성 SmTrip9 펩타이드의 용해도**

[0513] 합성 펩타이드는 달리 언급되지 않는 한, 말단을 차단시키고(N-말단 아세틸화 및 C-말단 아미드화) Peptide2.0으로 합성시켰다. 펩타이드를 뉴클레아제가 없는 물에 약 1mM까지 용해시키고 4℃에서 30분 동안 회전기에서 혼합시켰다. 최고 속도로 10분 동안 원심분리한 후, 펩타이드를 물에 1:50으로 희석하고 NanoDrop에서 정량화했다. 펩타이드는 사용할 때까지 -20℃에서 보관했다. 펩타이드는 22℃ 수조에서 해동하고 4℃로 유지하고 -20℃에서 동결하는 동결/해동 사이클 3회 후에 용액에 남아 있으면 가용성으로 간주했다. 합성 펩타이드의 용해도는 도 77에 도시된다.

[0514] **실시예 52**

[0515] **원형 치환된 LgBiT**

[0516] *SmTrip10 pep 86(HiBiT)-LgTrip 3546 융합체에 대한 SmTrip9/pep286 친화도 및 Bmax*

[0517] LgTrip 3546(서열번호 51)의 전방에 융합된 SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25) 서열을 포함하는 융합 폴리펩타이드를 생성했고, SmTrip10 pep86 HiBiT-LgTrip 융합체와 SmTrip9 pep286(서열번호 37)의 복합체 형성 및 발광을 모니터링하기 위해 실험을 수행했다(도 78).

[0518] 글리세롤 스톡으로부터 LB+100ug/ml 암피실린에서 밤샘 배양액을 성장시켰다. 세포를 LB + 0.15% 글루코스 + 0.1% 람노스 + Amp에 1:100으로 희석하고 25℃에서 20시간 동안 진탕시켰다. 800μl 배양액을 FastBreak에서 용해하고 각 SmTrip10 pep86-LgTrip 융합체를 HisLink 프로토콜을 사용하여 정제했다. 10uM에서 시작하는 2배 SmTrip9 pep286(서열번호 37) 연속 희석액은 0.2nM SmTrip10 pep86-LgTrip 융합체(ATG 3745(서열번호 211)) 또

는 ATG3746(서열번호 213))을 함유하는 TBS + 0.01% 터지톨 + 0.01% BSA에서 만들었다. 반응물은 실온에서 10분 동안 사전 인큐베이션했다. TBS + 0.01% 터지톨 + 0.01% BSA와 20 uM 푸리마진(Fz)을 샘플에 1:1(부피:부피)로 첨가했다. 10분째에 GloMax® 광도계에서 발광을 판독했다.

[0519] *다양한 SmTrip10 pep 86(HiBiT)-LgTrip 3546 융합체에 대한 SmTrip9/pep759 친화도*

[0520] 유도된 세포 배양액의 펠릿으로부터, 펠릿을 1X TBS + 0.01% BSA를 사용하여 원래 배양 부피의 1/10에 재현탁시켰다(예를 들어, 50mL 배양액은 5mL에 재현탁될 것임). 용해 완충액은 Fast Break® 완충액 100부, RQ1 RNAse 없는 DNAse 10부, 및 1M DTT 1부(예를 들어, Fast Break® 완충액 650μL + RQ1 RNAse 없는 DNAse 65μL, 및 1M DTT 또는 등가 스케일링제 6.5μL)를 사용하여 제조했다. 15mL 튜브에서 1부의 용해 완충액을 9부의 세포 현탁액(예를 들어, 33.3μL 용해 완충액 + 300uL 현탁액)에 첨가했다. 혼합하면서(회전 진탕기를 사용함) 4℃에서 30분 동안 인큐베이션했다. pep 759의 4μM 용액은 1X TBS + 0.01% BSA에 제조했다. 4μM pep759 50μL를 96웰 플레이트의 각 용해액 50μL에 3반복으로 첨가했다. 50 μL의 각 용해액을 50 μL의 1X TBS + 0.01% BSA 완충액과 3반복으로 별도로 혼합했다. NanoGlo® 시약은 100부의 NanoGlo® 완충액과 1부의 푸리마진(예를 들어, 10mL 완충액 + 100uL 푸리마진)을 혼합하여 제조했다. 100 uL의 NanoGlo® 시약을 각 웰에 첨가했다. Glomax® 멀티 기기 동역학 사이클을 사용하여 발광을 측정했다. 발광 측정은 약 29분 후에 비교했다. pep759가 있는 샘플에 대한 발광 판독값을 pep759가 없는 동일한 용해액의 상응하는 측정값으로 나누었다. 결과는 도 78b에 도시된다. 데이터를 생성하기 위해 2개의 배양액 배취(batch)를 사용했다: 하나는 50mL 배양액의 유도로부터 유래했고(오른쪽, ATG-4632를 포함하여 ATG-4808까지), 다른 하나는 3mL 배양액의 유도로부터 유래했다(왼쪽, ATG-4815로 시작하여 ATG-3746까지). 일부 작제물은 두 테스트 모두에 존재했다(ATG-2623, ATG-3745, ATG-3746, ATG-4632).

[0521] **실시예 53**

[0522] **세제 적정**

[0523] 다양한 세제가 디펩타이드, pep263(서열번호 35)과 함께 NanoLuc(서열번호 3), LgBiT(서열번호 11), 및 LgTrip 3546(서열번호 51) 복합체에 미치는 영향을 결정하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다.

[0524] *노출 실험*

[0525] 500ul의 20mM SDS 또는 2mM CDTA 또는 5% 터지톨을 심부 웰 플레이트에 첨가했다. TBS + 0.01% BSA에 각 세제의 3X 연속 희석액을 제조했다(350ul 중 150ul). 100ul의 각 희석액을 100ul의 2nM NanoLuc, LgBiT 또는 LgTrip과 조합하고 샘플을 18시간 동안 인큐베이션했다. 샘플을 TBS + 0.01% BSA에서 1:100으로 희석했다(495ul 중 5ul). 50ul의 각 샘플을 50ul의 NanoLuc용 TBS + 0.01% BSA + 20uM 푸리마진(Fz) 또는 LgBiT 및 LgTrip용 TBS+0.01% BSA+20uM 푸리마진(Fz)+2uM pep263과 3반복으로 조합했다. 시약 첨가 3분 후에 샘플의 발광을 GMM+에서 판독했다. LgBiT, LgTrip 3546 및 NanoLuc에 대한 세제의 장기간 노출 결과는 도 79에 도시된다.

[0526] *활성 실험*

[0527] 20ml의 20uM Fz를 TBS + 0.01% BSA에 제조했다. 2ml의 20mM SDS 및 2mM의 CDTA 및 5% 터지톨을 심부 웰 플레이트에 첨가했다. 20uM Fz를 각 샘플(8ul)에 첨가했다. 20uM Fz 용액에 각 세제의 2X 연속 희석액을 제조했다(1ml 대 1ml). TBS + 0.01% BSA 중 400pM NanoLuc의 용액을 제조했다. TBS + 0.01% BSA 중 400pM LgBiT + 1uM pep263(서열번호 35)의 용액을 제조했다. TBS + 0.01% BSA 중 400pM LgTrip 3546(서열번호 51) + 1uM pep263(서열번호 35)의 용액을 제조했다. 각 효소 용액 50ul를 세제 적정액 50ul와 합하고 광도계에 넣고 실온에서 3분간 인큐베이션한 후 판독했다. 세제 존재 하에 LgBiT, LgTrip 및 NanoLuc 활성의 결과는 도 80에 도시된다.

[0528] **실시예 54**

[0529] **FRB-FKBP 촉진 복합체 형성의 가역성**

[0530] 생물발광 복합체 형성의 가역성을 입증하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다. HEK293 세포의 T75 성장 플라스크로부터 배지를 흡인시켰다. 세포를 10ml의 DPBS로 세척하고 3ml의 Tryple Express Trypsin을 첨가하여 트립신 처리했다. 37℃에서 3분간 인큐베이션한 후, 10ml의 성장 배지(DMDM+10% FBS)를 플라스크에 첨가하고 세포를 피펫으로 혼합했다. 세포를 5분 동안 200rpm에서 펠릿화했다. 배지를 흡인시키고 새 배지로 교체했다. 세포를 T20 세포 계수기에서 계수하고 200,000개 세포/ml로 희석했다. 3ml의 세포 현탁액을 6웰 플레이트의 각 웰에 첨가했다. 세포는 5% CO_2와 함께 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포를 형질감염시키기 위

해 각 작제물마다 DNA를 100 ng/ul의 농도로 희석하고 각 작제물(FKBP-SmBiT, FRB-LgBiT, FRB-SmTrip10 pep86(HiBiT), FKBP-SmTrip9 pep245)마다 3.3ug의 DNA를 최종 부피 155ul의 OptiMEM에 첨가했다. 9.9ul의 FugeneHd를 희석된 DNA에 첨가하고 15분 동안 인큐베이션했다. 그 다음 150ul의 각 DNA 복합체를 6웰 플레이트에 플레이팅된 세포에 첨가했다. 세포는 5% CO_2와 함께 37℃에서 밤새 성장시켰다. 배지를 흡인한 후, 세포를 DPBS(Life Technologies 카탈로그 번호 14190)로 한 번 세척한 다음, -80℃에서 신선한 1ml의 DPBS에 동결시켰다. 그 다음 샘플을 해동시켜 세포를 용해시켰다. NanoBiT(FKBP-SmBiT+FRB-LgBiT) 및 NanoTrip(FRB-SmTrip10 pep86(HiBiT)+FKBP-SmTrip9 pep245+200nM 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51))에 대한 FRB 및 FKBP 작제물을 합하여 30nM 라파마이신과 함께 30분 동안 인큐베이션했다. FK506의 희석 시리즈는 10mM에서 시작하여 DMSO에 제조했다. 3배 연속 희석은 DMSO에서 수행했다(70ul에 30ul). 각 FRB-FKBP 조합 200ul를 96웰 PCR 트레이의 8웰에 분취했다. 2ul의 FK506 희석 시리즈를 첨가한 후, 각 샘플을 37℃에서 6시간 동안 인큐베이션했다. 각 샘플 50ul를 TBS + 0.01% BSA + 20uM 푸리마진(Fz) 50ul와 조합하고, 3분 동안 인큐베이션하고, GMM+에서 판독했다. 결과는 도 81에 도시되어 있다.

[0531] **실시예 55**

[0532] **SmTrip10 펩타이드를 사용한 LgTrip/SmTrip9 적정**

[0533] 다양한 SmTrip10 펩타이드를 사용한 LgTrip 3546(서열번호 51) 및 SmTrip9 pep286(서열번호 37)의 적정을 분석하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다. 데이터는 SmTrip10 pep86(HiBiT) 값에 대해 정규화했다. SmTrip10 pep86(HiBiT)은 SmHiTrip10(서열번호 25)이다.

[0534] 펩타이드 스톡을 물에서 250uM로 희석했다. SmTrip9 pep286(서열번호 37) 용액(최종 반응물에 10uM)은 OptiMEM + 10% FBS에 제조했다. SmTrip9 pep286을 함유하는 OptiMEM 용액에서 각 SmTrip10 펩타이드의 2배 연속 희석을 수행했다. SmTrip10 펩타이드의 최고 농도는 15uM(반응물 중 최종)이었다. LgTrip 3546(서열번호 51)의 10X 스톡(1nM)은 OptiMEM + 10% FBS에 제조하고, 10ul를 각각의 SmTrip10 펩타이드 적정액 90ul에 첨가했다. 샘플을 500rpm으로 설정된 궤도 진탕기에서 30분 동안 인큐베이션했다. 2ml의 검출 시약(OptiMEM + 10% FBS + 1M DTT 20ul + 5mM 푸리마진 80ul)을 제조했다. 각 LgTrip3546:펩타이드 용액에 10ul의 검출 시약을 첨가하고, 플레이트를 궤도 진탕기에 놓았다. 플레이트는 5분 및 10분째에 판독했다. SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25) 및 SmTrip10 pep289(서열번호 150)는 4개의 플레이트 각각에서 대조군으로 사용했다. 결과는 도 82 및 83의 표에 제시되어 있다.

[0535] **실시예 56**

[0536] **안타레스 작제물**

[0537] 본원에 기술된 시스템의 성분에 연결된 하나 이상의 CyOFP 형광 단백질을 포함하는 안타레스 BRET 시스템의 문맥에서 본원에 기재된 상보성 시스템을 입증하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다.

[0538] 샘플은 HisLink 수지를 사용하여 정제했다: 100mM HEPES pH 7.5 10ml, FastBreak Cell Lysis Reagent 1ml 및 DNase 50u를 첨가하고 샘플을 45분 동안 회전 혼합기에 놓은 다음, 7,000rpm에서 20분 동안 회전시켰다. 다음으로, 각 샘플에 HisLink 수지 1ml를 첨가하고, 샘플을 결합 세척 완충액 5ml로 3회 세척하고, 용출 완충액 300ul로 용출시킨 후, TBS에 대해 투석(2시간, TBS 교체, 2시간 추가)했다. 샘플을 TBS + 0.01% BSA에서 100nM로 희석한 다음, 996ul의 TBS + 0.01% BSA에 4ul을 첨가하여 0.4nM로 추가로 희석했다. 300ul을 700ul로 전달하여 3X 연속 희석액을 제조했다. 10ml의 2uM 디펩타이드 pep263(서열번호 35)은 TBS+0.01% BSA에서 제조했다. 10ml의 400pM SmTrip10 pep86(서열번호 25)은 TBS + 0.01% BSA에서 제조했다. 10ml의 1uM SmTrip9 pep286(서열번호 37) 및 10uM SmTrip10 pep86을 제조했다. 50ul의 각 효소를 TBS 또는 디펩타이드 용액과 합했다(모든 샘플은 2개의 플레이트에서 3반복으로). LgBiT 및 LgTrip 3546 샘플이 있는 안타레스 융합체를 SmTrip9 pep286+SmTrip10 pep86과 합했다. 샘플을 실온에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 100ul의 20um 푸리마진을 TBS + 0.01% BSA + 2mM ATT에 첨가했다. 플레이트를 3분 동안 인큐베이션한 다음 GMM+에서 판독했다. 결과는 도 84 및 85의 그래프에 도시되어 있다.

[0539] **실시예 57**

[0540] **"다크" 디펩타이드 272**

[0541] 0.1nM pep263의 존재 하에 LgBiT(서열번호 11) 및 LgTrip 3546(서열번호 51)과 "Dark" 디펩타이드 272(서열번호 146)를 이용한 적정 시리즈를 비교하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다. LgBiT 및

LgTrip 3456은 TBS+0.01% BSA 및 +/- 0.4nM의 디펩타이드 pep263(서열번호 35)에서 200nM로 희석하고 10분 동안 인큐베이션했다. 디펩타이드 pep272의 3X 희석 시리즈는 40nM에서 시작하여 제조했다(이 농도에서 LgBiT는 고농도에서의 저해를 보여주었고, 따라서 Kd 값을 계산할 수 없었다; Kd 값을 얻기 위해 LgBiT의 경우에는 4nM pep272에서 시작하는 새로운 적정 시리즈를 생성했다). 50ul의 펩타이드 희석 시리즈를 검정 플레이트에 첨가한 다음, 50ul의 LgBiT 및 LgTrip 3546 희석액을 첨가했다. 샘플을 실온에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 100ul의 NanoGlo + 50uM 푸리마진(Fz)을 첨가한 후, 플레이트를 5분 동안 인큐베이션하고 GMM+에서 발광을 판독했다. 결과는 도 86에 도시된다.

[0542] **실시예 58**

[0543] **다크 디펩타이드 pep272 및 pep273의 비교**

[0544] LgBiT(서열번호 11) 및 LgTrip 3546(서열번호 51)은 +/- 0.4nM의 디펩타이드 pep263(서열번호 35) 또는 +/- 0.4nM 디펩타이드 pep264(서열번호 299)가 포함된 TBS + 0.01% BSA에서 200nM로 희석하고 10분 동안 인큐베이션했다. 디펩타이드 pep272(서열번호 146) 및 디펩타이드 pep273(서열번호 298)의 3X 희석 시리즈는 40nM에서 시작하여 pep272에 대한 희석제로서 디펩타이드 pep263 희석액을 사용하고 pep273에 대한 희석제로서 디펩타이드 pep264 희석액을 사용하여 제조했다. LgBiT 및 LgTrip 3546 희석액 50ul를 pep272/273 적정 시리즈 50ul와 합하고 실온에서 2시간 동안 인큐베이션했다. 100ul의 NanoGlo® 완충액 + 50uM Fz를 첨가한 후, 플레이트를 실온에서 5분 동안 인큐베이션하고 GMM+에서 발광을 판독했다. 결과는 도 87에 도시된다.

[0545] **실시예 59**

[0546] **다크 BiT pep167**

[0547] 200nM LgBiT(서열번호 11) 및 LgTrip 3546(서열번호 51)을 포함하는 용액을 제조했다. 0.2nM SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25)은 LgBiT 용액에 첨가하고, 1uM의 SmTrip9 pep286(서열번호 37)은 200nM의 SmTrip10 pep86과 함께 LgTrip 3546 용액에 첨가했다. 다크 bit(pep167)(서열번호 300) 적정은 TBS + 0.01% BSA에서 12uM로 시작하여 제조했다. 다크 bit 적정액 50ul를 LgBiT 또는 LgTrip 3546/pep167 희석액 50ul와 조합하고 1시간 동안 인큐베이션했다. 100ul의 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진(Fz)을 첨가한 후, 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 GMM+에서 발광을 판독했다. 결과는 도 88에 도시되어 있다.

[0548] **실시예 60**

[0549] **SmTrip9 pep435/434 변이체를 이용한 E.콜라이 용해액 중 FRB-FKBP 촉진 상보성**

[0550] 배양액은 글리세롤 스톡으로부터 LB + 100ug/ml 암피실린에서 밤새 성장시키고, 세포를 LB + 0.15% 글루코스 + 0.1% 람노스 + Amp에 1:100으로 희석했다. 25℃에서 20시간 동안 진탕한 후, 세포를 PLB에 1:4로 희석하고 실온에서 15분 동안 인큐베이션하여 용해시켰다. 관심 있는 SmTrip9/SmTrip10 펩타이드 조합의 용해액을 1:1 부피:부피로 혼합하고 30 nM 라파마이신을 포함하거나 포함하지 않는 PLB+ 200 nM LgTrip 3546(서열번호 51)에 1:5로 희석했다. 샘플을 실온에서 30분 동안 인큐베이션하고 50uM 푸리마진을 함유하는 NanoGlo® 완충액과 1:1(부피:부피)로 조합했다. 5분째에 발광을 판독했다. 결과는 도 89 및 90에 도시되어 있다.

[0551] **실시예 61**

[0552] **FRB-FKBP 촉진 상보성**

[0553] *SmTrip9 pep435 및 pep434 변이체를 사용한 HEK 용해액에서 FRB-FKBP 촉진 상보성*

[0554] 600,000개의 세포를 DMEM+1% FBS에서 6웰 플레이트의 각 웰에 첨가했다. 세포를 5% CO_2 하에 37℃에서 밤새 성장시키고 FuGENE 프로토콜을 사용하여 웰당 3㎍ DNA(FKBP 또는 FRB 작제물)로 형질감염시켰다. 37℃에서 5% CO_2 하에 밤새 인큐베이션한 후 세포를 DPBS로 세척했다. 흡인 후, 1ml의 신선한 DPBS를 각 웰에 첨가하고 플레이트를 -80℃에서 약 10분 동안 동결시켰다. 플레이트를 실온에서 해동시켜 세포를 용해시키고 10분 동안 원심분리하여 용해액을 청징화하고 상청액을 제거했다. 용해액을 PLB에서 2배 희석하고 관심 있는 SmTrip9/SmTrip10 펩타이드 조합을 1:1(부피:부피)로 혼합했다. 이어서, 혼합물을 30nM 라파마이신의 존재 또는 부재하에 PLB + 200nM LgTrip 3546(서열번호 51)에 1:5로 희석했다. 샘플을 실온에서 30분 동안 인큐베이션하고 50uM 푸리마진을 함유하는 NanoGlo® 완충액과 1:1 부피:부피로 합했다. 5분째에 발광을 판독했다. 결과는 도 91에 도시되어 있다.

[0555] *SmTrip9 823 및 840을 사용한 FRB-FKBP 검정 스크리닝*

[0556] FKBP_SmTrip9 변이체 및 FRB-SmTrip10의 배양액은 37℃, LB + 100ug/ml 암피실린에서 밤새 성장시켰다. 세포를 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스 및 100ug/ml 암피실린이 포함된 LB에 1:20으로 희석했다. 진탕하면서 배양액을 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. PLB 검정 시약은 444 nM LgTrip 3546, 90x 희석된 FRB-SmTrip10 배양액, +/- 35 nM 라파마이신으로 제조했다. 90 마이크로리터의 검정 시약을 96-웰 검정 플레이트의 각 웰에 첨가했다. FKBP_SmTrip9 배양액을 PLB에 1:10으로 희석하고 10ul를 검정 플레이트에 첨가했다. 샘플은 실온에서 30분간 인큐베이션했다. 50 uM 푸리마진을 함유하는 100 마이크로리터의 NanoGlo를 검정 플레이트 웰에 첨가하고 5분 후에 GloMax에서 발광을 판독했다. 결과는 도 92에 도시되어 있다.

[0557] **실시예 62**

[0558] **pep434 및 pep435 변이체의 Kd 결정**

[0559] LgTrip 3546(서열번호 51)을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 0.2 nM로 희석했다. 각 SmTrip9-유사 펩타이드의 20uM 용액은 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 중 100uM SmTrip10 pep86(서열번호 25)으로 제조했다. 100 uM SmTrip10 pep86 용액을 희석제로 사용하여 각 SmTrip9 유사 펩타이드의 2배 연속 희석을 수행했다. 펩타이드 희석액을 LgTrip 3546 용액과 1:1(부피:부피)로 합하고 10분 동안 인큐베이션했다. TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 20uM 푸리마진(Fz) 검출 시약을 LgTrip/펩타이드 용액에 1:1 부피:부피로 첨가하고 10분째에 발광을 판독했다. 결과는 도 93에 도시되어 있다.

[0560] **실시예 63**

[0561] **LgTrip 3546을 사용한 CRISPR 태그화된 디펩타이드-GAPDH 검출**

[0562] LgTrip 2098(서열번호 31) 및 LgTrip 3546(서열번호 51) 둘 모두가 내인적으로 태그화된 GAPDH(SmTrip10 pep86(SmHiTrip; 서열번호 25)으로 태그화됨))를 검출하기 위한 생물발광 시약으로서 사용됨을 입증하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다.

[0563] HeLa 세포는 표시된 펩타이드에 대한 내인성 GAPDH C-말단 융합체를 발현시키기 위해 CRISPR/Cas9를 사용하여 편집했다. 편집된 HeLa 세포는 100 µl의 DMEM/10% FBS에서 고체 흰색 검정 플레이트의 웰당 약 20,000개 세포의 밀도로 플레이팅했다. 그 다음, 세포를 NanoGlo® HiBiT 용해 완충액 및 200nM의 LgTrip을 함유하는 100 µl의 NanoGlo® HiBiT 용해 완충액(Promega)의 존재하에 10분 동안 인큐베이션했다. 0.5초 적분 시간을 갖고 GloMax® Discover를 사용하여 발광을 기록했다. 상대적 세포 수는 CellTiter® Glo Luminescent Cell Viability Assay(Promega)를 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 결정했다. 데이터는 표준 편차로 표현된 가변성과 함께 세포 수에 대해 정규화된 평균 상대 광 단위로 표현된다.

[0564] 결과는 도 94에 도시되어 있다.

[0565] **실시예 64**

[0566] **SmTrip9의 부위-포화 스크리닝**

[0567] SmTrip9에서 유익한 아미노산 치환을 식별하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다.

[0568] 유전자 부위-포화 라이브러리는 SmTrip9의 표시된 위치에 무작위 코돈이 있는 프라이머를 사용하여 생성시켰다. 풀링된(pooled) 유전자 변이체로 KRX E. 콜라이를 형질전환시키고, LB + 암피실린 한천 상에 플레이팅하고, 37℃에서 밤새 성장시켰다. 개별 콜로니를 취해 LB + 100ug/ml 암피실린을 함유하는 96웰 배양 플레이트에 놓았다. 배양액을 진탕하면서 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포를 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스 및 100ug/ml 암피실린이 포함된 LB에 1:20으로 희석했다. 진탕하면서 배양액을 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. 검정 시약은 444 nM LgTrip(서열번호 51), 90x 희석된 FRB-VS-HiBiT 배양액, 및 +/- 35 nM 라파마이신을 0.3x 수동 용해 완충액(PLB) 및 DNase를 포함한 25mM HEPES에 첨가하여 제조했다. 90 마이크로리터의 검정 시약을 96웰 검정 플레이트의 각 웰에 첨가했다. FKBP_SmTrip9 배양액을 PLB에 1:10으로 희석하고 10ul를 검정 플레이트에 첨가했다. 샘플을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 50 uM 푸리마진을 함유하는 100 마이크로리터의 NanoGlo® 완충액을 검정 플레이트 웰에 첨가하고, 5분 후에 GloMax® 광도계에서 발광을 판독했다.

[0569] 결과는 도 100 내지 112에 도시되어 있다.

[0570] **실시예 65**

[0571] **SmTrip9 pep435/434 변이체를 이용한 E. 콜라이 용해액에서 FRB-FKBP 촉진 상보성**

[0572] FKBP_SmTrip9 변이체 및 FRB-SmTrip10의 배양액을 37℃에서 LB + 100ug/ml 암피실린에서 밤새 성장시켰다. 세포를 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스 및 100ug/ml 암피실린이 포함된 LB에 1:20으로 희석했다. 진탕하면서 배양액을 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. 배양액을 PLB에서 1:4로 희석하고 실온에서 15분 동안 인큐베이션하여 세포를 용해시켰다. SmTrip9 및 SmTrip10 희석액은 관심 있는 조합물에 대해 1:1(부피:부피)로 혼합했다. 혼합물을 30nM 라파마이신이 있거나 없는 PLB + 200nM LgTrip에 1:5로 희석했다. 샘플을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 50 uM 푸리마진을 함유하는 50 마이크로리터의 NanoGlo® 완충액을 검정 플레이트 웰에 첨가하고, 5분 후에 GloMax® 광도계에서 발광을 판독했다. 결과는 도 113 내지 115에 도시되어 있다.

[0573] **실시예 66**

[0574] **조합 SmTrip9 변이체를 이용한 FRB-FKBP 촉진 상보성 검정 스크리닝**

[0575] FKBP_SmTrip9 변이체 및 FRB-SmTrip10의 배양액을 37℃에서 LB + 100 ug/ml 암피실린에서 밤새 성장시켰다. 세포를 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스 및 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에 1:20으로 희석했다. 진탕하면서 배양액을 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. PLB 검정 시약은 444 nM LgTrip, 90x 희석된 FRB-SmTrip10 배양액, +/- 35 nM 라파마이신으로 제조했다. 90 마이크로리터의 검정 시약을 96-웰 검정 플레이트의 각 웰에 첨가했다. FKBP_SmTrip9 배양액을 PLB에서 1:10으로 희석하고 10ul를 검정 플레이트에 첨가했다. 샘플을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 50 uM 푸리마진을 함유하는 100 마이크로리터의 NanoGlo® 완충액을 검정 플레이트 웰에 첨가하고, 5분 후에 GloMax® 광도계에서 발광을 판독했다. 결과는 도 116 내지 122에 도시되어 있다.

[0576] **실시예 67**

[0577] **SmTrip9 합성 펩타이드의 Kd 및 Bmax의 결정**

[0578] LgTrip은 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에 0.2 nM로 희석했고 pep289를 25 uM로 첨가했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분주했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 1:1 부피:부피 비율로 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따랐지만, 포화 SmTrip9(25 uM) 및 VS-HiBiT의 적정을 사용했다. 결과는 도 123 내지 130에 도시되어 있다.

[0579] **실시예 68**

[0580] **합성 SmTrip9 펩타이드의 용해도 결정**

[0581] 합성 펩타이드는 달리 언급되지 않는 한, 말단이 차단된(N-말단 아세틸화 및 C-말단 아미드화) 것으로서, Peptide2.0에서 주문했다. 펩타이드를 뉴클레아제가 없는 물에 용해시키고 -20℃에서 보관했다. 스톡을 22℃ 수조에서 해동하고 원심분리하고 사용할 때까지 4℃에서 보관했다. 결과는 도 131에 도시되어 있다.

[0582] **실시예 69**

[0583] **SmTrip9 합성 펩타이드 및 pep289의 생화학적 동시적정**

[0584] LgTrip은 0.3x 수동 용해 완충액(PLB) 및 DNase가 포함된 25mM HEPES에서 200nM로 희석했다. SmTrip9 펩타이드 및 pep289를 100uM로 희석하고 PLB에서 연속적으로 6배 동시적정했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션했다. 가장 농축된 샘플을 PLB에서 50 내지 100배로 희석했다. 샘플을 검정 플레이트에 3반복으로 분취하고 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진과 1:1 부피:부피로 혼합했다. ClarioStar 또는 GloMax® 기기에서 10분 후에 발광을 판독했다. 결과는 도 132-133에 도시되어 있다.

[0585] **실시예 70**

[0586] **SmTrip9 및 SmTrip 10 합성 펩타이드의 생화학적 동시적정**

[0587] LgTrip은 0.3x 수동 용해 완충액(PLB) 및 DNase가 포함된 25mM HEPES에서 200nM로 희석했다. SmTrip9 및 SmTrip10 펩타이드를 100uM로 희석하고 PLB에 연속적으로 6배 동시적정했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션했다. 가장 농축된 샘플을 PLB에 50 내지 100배 희석했다. 샘플을 3반복으로 검정 플레이트에 분취하고 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진과 1:1 부피:부피로 혼합했다. ClarioStar 또는 GloMax® 기기에서 10분 후에 발광을 판독했다. 결과는 도 134에 도시되어 있다.

[0588] **실시예 71**

[0589] **pep521 및 대안적 SmTrip 10 합성 펩타이드의 생화학적 동시적정**

[0590] LgTrip은 0.3x 수동 용해 완충액(PLB) 및 DNase가 포함된 25mM HEPES에 200nM로 희석했다. SmTrip10 펩타이드 및 pep521은 100uM로 희석하고 PLB에 연속적으로 6배 동시적정했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션했다. 가장 농축된 샘플은 PLB에 50 내지 100배 희석했다. 샘플을 검정 플레이트에 3반복으로 분취하고 NanoGlo® 완충액 + 50uM 푸리마진과 1:1 부피:부피로 혼합했다. ClarioStar 또는 GloMax® 기기에서 10분 후에 발광을 판독했다. 결과는 도 135에 도시되어 있다.

[0591] **실시예 72**

[0592] **LgTrip 3546 주형으로부터 가닥 제거(정제)**

[0593] 각 클론의 단일 콜로니는 LB+100ug/ml 암피실린에서 37℃에서 18시간 동안 성장시켰다. 밤샘 배양액을 50ml의 Terrific Broth + 0.1% 람노스 + 100ug/ml 암피실린에 1:100으로 희석했다. 15℃에서 48시간 동안 성장시킨 후, 세포를 펠릿화하고 100mM HEPES pH 7.5 + 0.001U/ml DNase 10ml에 재현탁시켰다. FastBreak® 용해 완충액 1ml를 각 샘플에 첨가한 다음, 샘플을 회전 혼합기에서 4℃에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 10분 동안 7,000RPM의 원심분리에 의해 청징화된 용해액을 제조했다.

[0594] MagneHis 정제 시스템을 사용한 가닥 정제: 각 샘플에 MagneHis 수지(Promega) 300ul를 첨가한 후, 샘플을 20회 혼합하고 자성 스탠드에 놓았다. 상청액을 제거하고, 수지를 컬럼 세척 완충액으로 2회 세척했다. 샘플은 600ul의 용출 완충액으로 용출시켰다. 그 다음, 샘플을 투석 장치에 넣어 TBS와 교환했다. 가닥 제거 단백질의 식별은 도 136에 도시된 바와 같이 SDS PAGE를 통해 관찰했다.

[0595] **실시예 73**

[0596] **다양한 펩타이드 조합을 갖는 가닥 제거 단백질**

[0597] 200μl의 OptiMEM+10% FBS를 다중 웰 플레이트의 다수의 웰에 첨가했다. 펩타이드 조합을 각 가닥 제거 단백질과 별도로 분석되도록 각각 10μM의 최종 농도로 첨가했다. 각 가닥 제거 단백질은 OptiMEM + 10% FBS에 20nM(LgTrip 3546의 경우 2nM)로 희석했다. 각 가닥 제거 펩타이드 20μl를 표시된 펩타이드 조합에 첨가하고, 샘플을 혼합하고, 45μl를 흰색 검정 플레이트(Costar 3600)의 웰에 3반복으로 분취했다. 실온에서 15분간 인큐베이션한 후, 5μl의 검출 시약(100uM Fz(Promega LCS N205))을 각 샘플에 첨가했다. 샘플을 궤도 진탕기에 30초 동안 놓고 1시간 동안 2분마다 발광을 측정했다. 발광은 동역학 판독의 피크 높이로서 기록한다. 배경은 OptiMEM+10% FBS+검출 시약이다.

[0598] 도 137에 입증된 바와 같이, 별도의 펩타이드로 첨가했을 때 가닥 제거 단백질 7, 8, 9, 10에서는 배경 초과 신호가 없었다. 3개 펩타이드 조합 중 2가지는 배경에 비해 약 2X 신호를 제공했다((8+9) 디펩타이드+7+10) 또는 ((7+8) 디펩타이드+9+10). 3개 펩타이드 조합 중 하나는 배경에 비해 약 10X 신호를 제공했다(((9+10) 디펩타이드+7+8). (10+9)+(7+8)의 2가지 디펩타이드의 조합은 배경에 비해 약 4.5 로그(log)의 신호를 제공했다. 가장 큰 신호를 제공하는 펩타이드 조합이 가장 높은 친화도를 가질 가능성이 있다. 낮은 친화도 조합은 촉진된 상보성 검정에서 빛을 생성할 수 있다. 도 137d는 대안적 분할 부위(예를 들어, 중간 베타 가닥)가 있는 펩타이드가 생물발광 복합체를 형성할 수 있음을 입증한다.

[0599] **실시예 74**

[0600] **LgTrip 3546 주형으로부터 가닥 6, 7, 8, 9 또는 10 제거(정제)**

[0601] 400μl의 OptiMEM+10% FBS를 심부 웰 96웰 플레이트의 다수 웰에 첨가했다. ATG-3929 또는 LgTrip으로 개별적으로 검정될 10μM의 각 펩타이드의 최종 농도에 펩타이드 조합을 첨가했다. 이어서, 펩타이드 용액을 나누었다. 펩타이드 분취액 중 하나에 20nM ATG-3929 또는 2nM LgTrip 중 하나의 20 ul를 표시된 펩타이드 조합에 첨가하고 샘플을 혼합하고 45μl의 +/- 펩타이드 샘플을 흰색 검정 플레이트(Costar 3600)의 웰에 3반복으로 분주했다. 실온에서 15분간 인큐베이션한 후, 5μl의 검출 시약(OptiMEM + 10% FBS(Promega LCS N205) 중 100uM Fz)을 각 샘플에 첨가했다. 샘플을 궤도 진탕기에 5분 동안 두었다. 각 샘플의 배경은 OptiMEM+10% FBS+펩타이드 희석액+검출 시약이다.

[0602] 도 138에서 입증되는 바와 같이, 가닥(9+10)+(7+8)+6을 갖는 샘플 ATG-3929는 배경에 비해 약 2X 신호를 보여준

다. 반면에 2가지 펩타이드(6+7+8)+(9+10)을 갖는 샘플은 배경에 비해 약 300X를 보여주었다.

[0603] 3개 초과의 펩타이드를 갖는 샘플에서는 자발적인 상보성이 가시화되지 않는다는 점에 유의한다. 친화도가 충분히 높지 않아, 펩타이드의 친화도가 빛을 생성하기에는 충분히 높지 않을 수 있다. 융합 파트너에 의한 촉진 상보성을 통해 펩타이드가 함께 모인다면 신호를 수득할 가능성이 있을 수 있다.

[0604] **실시예 75**

[0605] ***디펩타이드 적정***

[0606] 디펩타이드를 5 uM로 희석하고 희석제로서 0.2 nM의 LgTrip과 함께 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 사용하여 연속적으로 5배 희석했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 검정 플레이트의 웰에 3반복으로 첨가했다. 1:1 부피:부피의 20x 희석된 생세포 기질과 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 첨가하고 플레이트를 10분 후에 GloMax 광도계에서 판독했다. 도 139a-b는 디펩타이드 적정으로부터 얻은 Kd 및 Bmax 값을 입증한다.

[0607] *포유동물 세포에서 이원성 NanoTrip의 배수 반응*

[0608] 세포의 응집성 플라스크로부터 성장 배지를 제거했다. (HEK293 및 Hela). 세포를 10ml의 DPBS로 세척한 다음, 3ml의 TrypLE Express 트립신을 세포에 첨가했다. 세포를 37℃에서 3분 동안 인큐베이션했다. 10ml의 성장 배지를 첨가한 다음 세포를 200RCF에서 5분 동안 회전시켰다. 배지를 교체하고 세포를 10ml의 성장 배지에 재현탁시켰다. 세포를 계수하고 200,000/ml로 희석했다. 100ul의 세포를 흰색 검정 플레이트의 각 웰에 플레이팅하고 CO_2와 함께 37℃에서 밤새 성장시켰다. 다음날, LgTrip(3546)의 FRB 및 FKBP 융합체로부터의 100 ng/ul DNA와 각 배향의 다양한 디펩타이드를 조합했다. 263개 샘플은 운반체 DNA에 1:10 희석으로 또는 10ng/ul로 시작했다. 그 다음, DNA 샘플을 운반체 DNA에 연속적으로 희석했다(100ng/ul 운반체 DNA에 10 µl 대 90 µl). 다음으로, 20ul의 각 DNA 희석액을 83ul의 OptiMEM에 첨가했다. 샘플을 혼합한 다음, Viafect 형질감염 시약 6.6 ul를 각 샘플에 첨가했다. 샘플을 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 다음, 각 FRB-FKBP 배향에 대해 세포의 6개 웰에 5ul의 형질감염 복합체를 첨가했다. 그 다음, 플레이트를 CO_2와 함께 37℃에서 밤새 성장시켰다. 다음날 라파마이신(RAP)을 100nM의 최종 농도로 각 샘플에 대한 3개의 웰에 첨가했다. 샘플을 1분 동안 궤도 진탕기에 놓고, 그 다음 $_{37C}$에서 30분 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 100ul의 NanoGlo+50uM Fz를 각 샘플(+RAP 및 -RAP)에 첨가한 다음, 샘플을 5분 동안 궤도 진탕기에 두었다. Glomax Discover 광도계를 사용하여 발광 측정값을 획득했다. 배수 반응은 +RAP 샘플의 RLU 값을 -RAP 샘플의 RLU 값으로 나누어 계산했다. 결과는 I 도 139c-e에 도시되어 있다. LgTrip에 대한 친화도가 낮은 디펩타이드 융합체는 친화도가 높은 샘플에 비해 더 큰 배수 반응을 생성한다.

[0609] **실시예 76**

[0610] **삼분할 융합 단백질을 이용한 항-TNFa 생물학적 제제에 대한 삼분할 정량 검정의 개발**

[0611] 인플릭시맙(Remicade), 아달리무맙(Humira) 및 에타너셉트(Enbrel)는 모두 인간 TNFa에 결합하고, 또한 모두 인간 IgG1 Fc를 함유하는 TNFa 저해제이다. TNFa 저해제에 대한 결합 성분으로서 역할을 하는 SmTrip9- 또는 SmTrip10-단백질 G 및 TNFa 융합 단백질을 발현 및 정제하여 3가지 TNFa 저해제 모두에 대한 정량 검정을 개발했다(도 140). 단백질 G 융합 단백질은 TNFa 저해제의 보존된 IgG1 Fc 영역에 결합할 것이다. 저해제는 TNFa 융합 단백질에 결합하여 SmTrip9 및 SmTrip10을 근접하게 만든다. LgTrip의 존재 하에, 존재하는 TNFa 저해제의 양에 비례하는 신호를 생성하는 생물발광 복합체가 형성될 것이다. 모든 리포터 태그 구성은 4gly-ser 또는 15gly-ser 링커를 갖고 단백질 G 및 TNFa의 N- 또는 C-말단에서 발현되는 SmTrip9 또는 SmTrip10으로 테스트했다. 모든 배향을 스크리닝한 결과 최적의 쌍은 SmTrip9-15gly/ser-단백질 G와 TNFa-15gly/ser-SmTrip10이었다.

[0612] 융합 단백질의 제조 방법

[0613] SmTrip9 pep521(서열번호 268) 서열에 이어 15개의 글리신-세린 반복체의 링커를 포함하는 융합 단백질을 단백질 G의 N-말단에 융합시키고, 발현 및 정제했다. 15개의 글리신-세린 반복체의 링커에 의해 분리된 인간 TNFa의 C 말단에 융합된 SmTrip10 pep289(서열번호 150) 서열을 포함하는 제2 융합 단백질도 발현 및 정제했다. KRX 형질전환된 E. 콜라이 세포의 글리세롤 스톡으로부터의 선조형 플레이트를 암피실린(100ug/ml)이 포함된 LB 플레이트 상에 생성시키고, 37℃에서 밤새 인큐베이션했다. 단일 콜로니를 3ml의 SOC 배지 + AMP에 접종하고 37℃에서 밤새 진탕(275rpm) 인큐베이션했다. 세포를 용해시키고 플라스미드 DNA를 수집했다. 셔플 수용성 E. 콜라이

세포를 100ng의 플라스미드 DNA로 형질전환시키고, 사전가온된 선택 플레이트 상에 도말하고, 30℃에서 밤새 인큐베이션했다. 콜로니를 선택하여 암피실린을 함유하는 50ml 부피의 LB에 접종했다. 배양액을 37℃ 진탕 하에 밤새 인큐베이션한 후, 암피실린을 함유하는 LB 배지 500mL에 1:100으로 희석했다. 이들 플라스크를 OD600이 0.6-0.8에 도달할 때까지 진탕하면서 37℃에서 인큐베이션했다. 1mM의 최종 농도로 IPTG를 첨가하여 세포를 유도하고 진탕하면서 25℃에서 밤새 인큐베이션했다. 세포를 수확하고, 원심분리하고, 50mL 추출 및 용해 완충액에 혼합하면서 4℃에서 재현탁시켰다. 3회의 동결/해동 사이클을 수행한 후 RQI DNase를 첨가했다. 총 용해액을 띵크(think) 50mL 원심분리 튜브로 옮기고 4℃에서 30분 동안 10,000xg로 회전시켰다. 니켈 컬럼에 로딩하기 전에 20mM 이미다졸/350mM NaCl을 첨가했다. 융합 단백질을 세척하고 이미다졸을 증가시키면서 5단계 용출 공정으로 컬럼으로부터 용출시켰다. 샘플을 TBS에 대해 투석하고 최종 스톡 단백질을 -20℃에서 TBS 중 50% 글리세롤에 저장했다.

[0614] **실시예 77**

[0615] **SmTrip9 pep521-단백질 G 및 TNFa-SmTrip10 pep289 융합 단백질을 사용한 TNFa 저해제 인플릭시맙, 아달리무맙 및 에타너셉트의 균질 정량 분석**

[0616] 균질 검정에서 TNFa 저해제를 정량하는 NanoTrip 융합 단백질의 능력을 결정하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다. 결과는 LgTrip과 함께 단백질 G와 TNFa NanoTrip 융합 단백질이 인플릭시맙, 아달리무맙, 및 에타너셉트를 정량화하는 데 있어서 뛰어난 감도 및 범위를 표시한다는 것을 보여준다.

[0617] TNFa 저해제의 2X 스톡을 검정 완충액에서 생성했고 1:2로 연속 희석하여 용량 반응을 생성했고 50ul/웰을 비결합 표면 처리된 96웰 고체-흰색 플레이트(Costar 3600)에 첨가했다. 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)(최종 농도 1uM) + SmTrip9 pep521-단백질 G(서열번호 268)(최종 10nM) + TNFa-SmTrip10 pep289(서열번호 150)의 2X 마스터 혼합물(최종 10nM)을 검정 완충액에 생성하고, 50ul/웰을 첨가했다. 플레이트를 실온에서 90분 동안 인큐베이션시켰다. 검정 완충액 중 Nano-Glo® 생 세포 기질의 5X 스톡 25ul/웰을 최종 농도 10uM을 위해 플레이트에 첨가했고, 약 5분 동안 인큐베이션했고, GloMax® Discover를 사용하여 발광을 측정했다. 검정 완충액은 PBS에 최종 0.01% BSA로 PBS(pH 7.0)에 희석된 블로커 BSA(10%)(Thermo)로 구성되었다. 샘플을 3반복/플레이트에서 테스트했고, n=3개의 독립적인 실험을 실행했다. 도 141에 입증된 바와 같은 데이터는 검출 한계(LOD), 정량 한계(LOQ), 및 정량 상한(ULOQ)에 대해 분석했다.

[0618] **실시예 78**

[0619] **인간 혈청 및 소변과 같은 복합 샘플 매트릭스에서 인플릭시맙의 균질 정량 분석**

[0620] 균질 검정에서 정상 인간 IgG 결핍 혈청, 정상 풀링된 인간 AB 혈청 및 풀링된 정상 인간 소변의 복합 샘플 매트릭스의 존재 하에 인플릭시맙을 정량하는 NanoTrip 융합 단백질의 능력을 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다. 결과는 예상대로 내인성 IgG를 제외하고, NanoTrip 시스템이 소변의 존재 또는 혈청 단백질의 존재에 의해 크게 영향을 받지 않았음을 나타낸다.

[0621] 테스트할 인간 샘플 매트릭스의 존재 하에 20nM 인플릭시맙을 함유하는 2X 스톡을 검정 완충액으로 희석하여 생성하고 50ul/웰을 비결합 표면 처리된 96웰 고체-흰색 플레이트(Costar 3600)에 첨가했다. 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)(최종 농도 1uM) + SmTrip9 pep521-단백질 G(서열번호 268)(최종 10nM) + TNFa-SmTrip10 pep289(서열번호 150)의 2X 마스터 혼합물(최종 10nM)을 검정 완충액에서 생성하였고, 50ul/웰을 첨가했다. 플레이트를 실온에서 90분 동안 인큐베이션시켰다. 검정 완충액 중 Nano-Glo® 생세포 기질의 5X 스톡 25 ul/웰을 10uM의 최종 농도를 위해 플레이트에 첨가했고, 약 5분 동안 인큐베이션하고 GloMax® Discover를 사용하여 발광을 측정했다. 검정 완충액은 PBS에 최종 0.01% BSA로 PBS(pH 7.0)에 희석된 블로커 BSA(10%)(Thermo)로 구성되었다. 샘플은 3반복으로 테스트했다. 도 142에 입증된 바와 같은 데이터는 신호/배경으로 표시된다.

[0622] **실시예 79**

[0623] **용액상 균질 검정에서 100pM 인플릭시맙의 존재 하에 정제된 LgTrip3546(서열번호 51)과 SmTrip9 pep521-단백질 G(서열번호 268) 및 TNFa-SmTrip10 pep289(VS-HiBiT; 서열번호 150) 융합 단백질의 촉진 상보성을 통한 신호 생성의 동역학 분석**

[0624] 용액상 균질 검정에서 100pM의 인플릭시맙을 정량하기 위해 단백질 G/TNFa NanoTrip 시스템의 결합 동역학을 결정하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다. 결과는 신호 생성이 즉각적이고 지속적이어서, SmTrip9 및 SmTrip10 융합 단백질에 대한 LgTrip뿐만 아니라 인플릭시맙에 대한 융합 단백질의 신속한 결합 동

역학을 나타낸다.

[0625] 인플릭시맙의 2X 스톡(최종 100pM)을 검정 완충액에서 생성했고, 50ul/웰을 비결합 표면 처리된 96웰 고체-흰색 플레이트(Costar 3600)에 첨가했다. 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)(최종 농도 1uM) + SmTrip9 pep521-단백질 G(서열번호 268)(최종 10nM) + TNFa-SmTrip10 pep289(서열번호 150)(최종 10nM)의 2X 마스터 혼합물을 검정 완충액에서 생성하고 50ul/웰을 첨가했다. 검정 완충액에 Nano-Glo® 생세포 기질의 5X 스톡 및 25ul/웰을 10uM의 최종 농도를 위해 플레이트에 첨가했다. 모든 시약을 첨가하고 플레이트를 즉시 GloMax® Discover에 올려 시간 경과에 따른 발광을 판독했다. 검정 완충액은 PBS에 최종 0.01% BSA까지 PBS(pH 7.0)에 희석된 블로커 BSA(10%)(Thermo)로 구성되었다. 샘플을 3반복으로 테스트했다.

[0626] 결과는 도 143에 도시되어 있다.

[0627] **실시예 80**

[0628] **용액상 균질 검정에서 TNFa-SmTrip10 pep289(VS-HiBiT; 서열번호 150) 융합 단백질 정제된 LgTrip3546(서열번호 51)에 의한 촉진 상보성을 통해 인플릭시맙을 측정하는 능력에 대한 SmTrip9-단백질 G 변이체의 테스트**

[0629] 용액 상 균질 검정에서 TNFa-SmTrip10 pep289(VS-HiBiT; 서열번호 150) 융합 단백질 정제된 LgTrip3546(서열번호 51)에 의한 촉진 상보성을 통해 인플릭시맙을 측정하기 위해 단백질 G에 대한 융합 단백질로서 표현된 다른 SmTrip9 변이체의 능력을 결정하기 위한 본원의 실시양태의 개발 중에 실험을 수행했다. 결과는 테스트된 모든 SmTrip9 pep(x)-단백질 G 변이체가 신호를 생성할 수 있음을 보여준다.

[0630] 인플릭시맙의 2X 스톡(최종 10nM)을 검정 완충액에서 생성했고, 50ul/웰을 비결합 표면 처리된 96웰 고체-흰색 플레이트(Costar 3600)에 첨가했다. 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)(최종 농도 1uM) + SmTrip9 pep(x)-단백질 G(최종 10nM) + TNFa-SmTrip10 pep289(서열번호 150)(최종 10nM)의 2X 마스터 혼합물을 검정 완충액에서 생성하고 50ul/웰을 첨가했다. 플레이트를 실온에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 검정 완충액 중 Nano-Glo® 생세포 기질의 5X 스톡, 25ul/웰을 10uM의 최종 농도를 위해 플레이트에 첨가하고, 약 5분 동안 인큐베이션하고, GloMax® Discover를 사용하여 발광을 측정했다. 검정 완충액은 PBS에 최종 0.01% BSA까지 PBS(pH 7.0)에 희석된 블로커 BSA(10%)(Thermo)로 구성되었다. 샘플을 3반복으로 테스트했다. 결과는 도 144에 도시되어 있다.

[0631] **실시예 81**

[0632] **SmTrip9 pep(X)-단백질 G 변이체 및 TNFa-SmTrip10 pep289 융합 단백질을 테스트하는 균질 정량 인플릭시맙**

[0633] 용액상 균질 검정에서 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 함께 TNFa-SmTrip10 pep289(VS-HiBiT; 서열번호 150) 융합 단백질에 의한 촉진 상보성을 통해 인플릭시맙을 정량하는 상이한 SmTrip9 pep(X)-단백질 G 변이체의 능력을 입증하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다. 결과는 모든 SmTrip9 변이체가 인플릭시맙을 정량할 수 있었음을 보여준다.

[0634] 인플릭시맙의 2X 스톡(최종 10nM)을 검정 완충액에서 생성하고, 50ul/웰을 비결합 표면 처리된 96웰 고체-흰색 플레이트(Costar 3600)에 첨가했다. 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)(최종 농도 1uM) + SmTrip9 pep(x)-단백질 G(최종 10nM) + TNFa-SmTrip10 pep289(서열번호 150)(최종 10nM)의 2X 마스터 혼합물을 검정 완충액에서 생성하고 50ul/웰을 첨가했다. 플레이트를 실온에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 검정 완충액 중 Nano-Glo® 생세포 기질의 5X 스톡, 25ul/웰을 10uM의 최종 농도를 위해 플레이트에 첨가하고, 약 5분 동안 인큐베이션하고, GloMax® Discover를 사용하여 발광을 판독했다. 검정 완충액은 PBS에 최종 0.01% BSA까지 PBS(pH 7.0)에 희석된 블로커 BSA(10%)(Thermo)로 구성되었다. 샘플을 3반복으로 테스트했다.

[0635] **실시예 82**

[0636] **세포 기반 검정에서 삼분할 융합 단백질을 사용한 항-EGFR 생물학적 제제에 대한 삼분할 정량 검정의 개발.**

[0637] 본 발명자들은 검정과 같이 상 분리 또는 표면 화학을 나타내는 파니투무맙 및 세툭시맙에 대한 정량적 세포 기반 검정을 개발했다. EGFR 저해제의 보존적 인간 IgG Fc 영역에 결합하는 정제된 SmTrip9-단백질 G 융합 단백질을 사용하면, 저해제는 세포 표면에 발현되는 SmTrip10-EGFR 융합 단백질에 결합하여 SmTrip9 및 SmTrip10이 근접해지게 한다. LgTrip의 존재 하에, 존재하는 EGFR 저해제의 양에 비례하는 신호를 생성하는 생물발광 복합체가 형성될 것이다. 4gly-ser 또는 15gly-ser 링커를 사용하여 단백질 G의 N 또는 C 말단 또는 EGFR의 N 말단에서 SmTrip9 또는 SmTrip10이 발현되는 모든 리포터 태그 구성이 테스트되었다. 모든 배향을 스크리닝하여 얻은 최적의 쌍은 SmTrip9-4gly/ser-단백질 G와 EGFR-15gly/ser-SmTrip10이었다.

[0638] 결과는 도 145에 도시되어 있다.

[0639] **실시예 83**

[0640] **세포 기반 균질 검정에서 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 함께 SmTrip9 pep521-단백질 G(서열번호 268) 융합 단백질 및 SmTrip10 pep289-EGFR(VS-HiBiT; 서열번호 150) 발현 세포에 의한 촉진 상보성을 통한 파니투무맙의 정량**

[0641] 세포 기반 균질 검정에서 EGFR 저해제 파니투무맙을 정량하는 NanoTrip 융합 단백질의 능력을 결정하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다. 결과는 SmTrip9 pep521-단백질 G(서열번호 268) 정제된 단백질, SmTrip10 pep289-EGFR(서열번호 150) 발현 세포 및 LgTrip 3546(서열번호 51)이 파니투무맙을 정량하는 데 있어서 뛰어난 감도 및 범위를 표시한다는 것을 보여준다.

[0642] HEK293 세포는 가습 조직 배양 인큐베이터에서 37℃/5% CO_2 하에 10% 소 태아 혈청(FBS, Hyclone)이 보충된 성장 배지(DMEM)에서 유지시켰다. SmTrip10 pep289-EGFR(VS-HiBiT; 서열번호 150)에 대한 발현 작제물을 먼저 운반체 DNA(PGEM-3ZF(-))를 함유하는 Opti-MEM에 1:10의 질량 비율로 희석하여 일시적 역형질감염을 수행했다. 형질감염 시약:DNA 복합체는 FuGENE HD 형질감염 시약을 1:3(FuGENE HD mL당 DNA mg)의 비율로 첨가한 후, 실온에서 15분 동안 인큐베이션하여 제조했다. 생성된 형질감염:DNA 복합체는 그 다음 성장 배지에서 HEK293 세포 현탁액(2 x 10^5 세포/ml)과 1:20(부피/부피)의 비율로 혼합한 다음, 37℃/5% CO_2의 가습 조직 배양 인큐베이터에서 18 내지 20시간 동안 인큐베이션했다.

[0643] SmTrip10 pep289-EGFR(서열번호 150) 융합 단백질을 발현하는 HEK293 세포를 트립신-EDTA를 사용하여 수확하고, 성장 배지에서 세척하고, Opti-MEM에 4.5 x 10^5 세포/ml의 농도로 재현탁시켰다. 50ul의 세포/웰(20,000개 세포/웰)는 비결합 표면 고체 흰색 96웰 플레이트(Costar 3600)에 첨가한다. 파니투무맙의 4X 스톡은 Opti-MEM에서 생성하고, Opti-MEM에 연속 희석하여 용량 반응을 생성하고, 25ul/웰을 첨가했다. 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)(최종 농도 1uM) + SmTrip9 pep521-단백질 G(서열번호 268)(최종 5nM)의 4X 마스터 혼합물을 Opti-MEM에서 생성하고 25ul/웰을 첨가했다. 플레이트를 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 검정 완충액에 5X Nano-Glo® 생세포 기질 스톡, 25ul/웰을 최종 농도 10uM로 플레이트에 첨가하고, GloMax® Discover에서 발광을 측정했다. 샘플을 3반복으로 테스트했다. N=3 독립적 실험.

[0644] 결과는 도 146에 도시되어 있다.

[0645] **실시예 84**

[0646] **세포 기반 균질 검정에서 세툭시맙의 증가 용량의 존재 하에, 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 쌍을 이룬 SmTrip9 pep521-단백질 G(서열번호 268) 정제된 융합 단백질 및 SmTrip10 pep289-EGFR(VS-HiBiT; 서열번호 150) 발현 HEK293 세포의 촉진** 상보성**을 통한 신호 생성의 실시간 결합 동역학 분석**

[0647] 세포 기반 균질 검정에서 세툭시맙을 정량하기 위해 단백질 G/EGFR NanoTrip 시스템의 결합 동역학을 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다. 결과는 루시퍼라제 복합체의 형성에 따라 발광 신호가 시간이 지남에 따라 증가함을 보여준다. 신호 생성도 용량 의존적이다.

[0648] HEK293 세포는 가습 조직 배양 인큐베이터에서 37℃/5% CO_2에서 10% 소 태아 혈청(FBS, Hyclone)이 보충된 성장 배지(DMEM)에서 유지시켰다. SmTrip10 pep289-EGFR(VS-HiBiT; 서열번호 150)에 대한 발현 작제물을 운반체 DNA(PGEM-3ZF(-))를 함유하는 Opti-MEM에 1:10의 질량 비율로 먼저 희석하여 일시적 역형질감염을 수행했다. 형질감염 시약:DNA 복합체는 FuGENE HD 형질감염 시약을 1:3(FuGENE HD mL당 DNA mg)의 비율로 첨가한 후, 실온에서 15분 동안 인큐베이션하여 제조했다. 생성된 형질감염:DNA 복합체는 그 다음 성장 배지에서 HEK293 세포 현탁액(2 x 10^5 세포/ml)과 1:20(부피/부피)의 비율로 혼합한 다음, 37℃/5% CO_2의 가습 조직 배양 인큐베이터에서 18 내지 20시간 동안 인큐베이션했다.

[0649] SmTrip10 pep289-EGFR 융합 단백질을 발현하는 HEK293 세포를 트립신-EDTA를 사용하여 수확하고, 성장 배지에서 세척하고, Opti-MEM에 4.5 x 10^5 세포/ml의 농도로 재현탁시켰다. 50ul의 세포/웰(20,000개 세포/웰)는 비결합 표면 고체 흰색 96웰 플레이트(Costar 3600)에 첨가했다. 세툭시맙의 4X 스톡은 Opti-MEM에서 생성하고, 25ul/웰을 첨가했다. 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)(최종 농도 10uM) + SmTrip9 pep521-단백질 G(서열번호 268)(최종 780pM)의 4X 마스터 혼합물을 Opti-MEM에서 생성하고 25ul/웰을 첨가했다. 검정 완충액에 Nano-Glo® 생

세포 기질 5X 스톡, 및 25ul/well을 최종 농도 10uM로 플레이트에 첨가했다. 모든 시약을 첨가했고, 플레이트를 즉시 GloMax® Discover에 놓고 경시적으로 발광을 판독했다. 샘플을 3반복으로 테스트했다.

[0650] 결과는 도 147에 도시되어 있다.

[0651] **실시예 85**

[0652] **세포 기반 균질 검정에서 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 쌍을 이룬 SmTrip10 pep289-EGFR(VS-HiBiT; 서열번호 150) 발현 세포에 의한 촉진 상보성을 통해 파니투무맙을 측정하는 능력에 대한 SmTrip9-단백질 G 변이체의 테스트**

[0653] 세포 기반 균질 검정에서 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 쌍을 이룬 SmTrip10 pep289-EGFR(VS-HiBiT; 서열번호 150)에 의한 촉진 상보성을 통해 파니투무맙을 측정하는 단백질 G에 대한 융합 단백질로서 발현된 다른 SmTrip9 변이체의 능력을 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다. 결과는 테스트된 모든 SmTrip9 pep(x)-단백질 G 변이체가 신호를 생성할 수 있었음을 보여준다.

[0654] HEK293 세포는 가습 조직 배양 인큐베이터에서 37℃/5% CO_2 하에 10% 소 태아 혈청(FBS, Hyclone)이 보충된 성장 배지(DMEM)에서 유지시켰다. SmTrip10 pep289-EGFR(VS-HiBiT; 서열번호 150)에 대한 발현 작제물을 운반체 DNA(PGEM-3ZF(-))를 함유하는 Opti-MEM에 1:10의 질량 비율로 먼저 희석하여 일시적 역형질감염을 수행했다. 형질감염 시약:DNA 복합체는 FuGENE HD 형질감염 시약을 1:3(FuGENE HD mL당 DNA mg)의 비율로 첨가한 후, 실온에서 15분 동안 인큐베이션하여 제조했다. 생성된 형질감염:DNA 복합체는 그 다음 성장 배지에서 HEK293 세포 현탁액(2 x 10^5 세포/ml)과 1:20(부피/부피)의 비율로 혼합한 다음, 37℃/5% CO_2의 가습 조직 배양 인큐베이터에서 18 내지 20시간 동안 인큐베이션했다.

[0655] SmTrip10 pep289-EGFR(서열번호 150) 융합 단백질을 발현하는 HEK293 세포를 트립신-EDTA를 사용하여 수확하고, 성장 배지에서 세척하고, Opti-MEM에 4.5 x 10^5 세포/ml의 농도로 재현탁시켰다. 50ul의 세포/웰(20,000개 세포/웰)는 비결합 표면 고체 흰색 96웰 플레이트(Costar 3600)에 첨가했다. 파니투무맙의 4X 스톡(최종 1nM)은 Opti-MEM에서 생성하고, 25ul/웰을 첨가했다. 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)(최종 농도 1uM) + SmTrip9 pep(X)-단백질 G(최종 10nM)의 4X 마스터 혼합물을 Opti-MEM에서 생성하고 25ul/웰을 첨가했다. 플레이트를 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 검정 완충액에 Nano-Glo® 생세포 기질 5X 스톡, 25ul/웰을 최종 농도 10uM로 플레이트에 첨가했고, GloMax® Discover에서 발광을 측정했다. 샘플을 3반복으로 테스트했다. N=3 독립 실험. 결과는 도 148에 도시되어 있다.

[0656] **실시예 86**

[0657] **세포 기반 균질 검정에서 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 쌍을 이룬 SmTrip10 pep289-EGFR(VS-HiBiT; 서열번호 150) 발현 세포에 의한 촉진 상보성을 통해 파니투무맙을 측정하는 능력에 대한 SmTrip9-단백질 G 변이체의 테스트**

[0658] 세포 기반 균질 검정에서 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)과 쌍을 이룬 SmTrip10 pep289-EGFR(VS-HiBiT; 서열번호 150)에 의한 촉진 상보성을 통해 파니투무맙을 측정하는 단백질 G에 대한 융합 단백질로서 발현된 다른 SmTrip9 변이체의 능력을 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다. 결과는 테스트된 모든 SmTrip9 pep(x)-단백질 G 변이체가 용량 반응 분석에서 파니투무맙을 정량할 수 있었음을 보여준다.

[0659] HEK293 세포는 가습 조직 배양 인큐베이터에서 37℃/5% CO_2에서 10% 소 태아 혈청(FBS, Hyclone)이 보충된 성장 배지(DMEM)에서 유지시켰다. SmTrip10 pep289-EGFR(VS-HiBiT; 서열번호 150)에 대한 발현 작제물을 운반체 DNA(PGEM-3ZF(-))를 함유하는 Opti-MEM에 1:10의 질량 비율로 먼저 희석하여 일시적 역형질감염을 수행했다. 형질감염 시약:DNA 복합체는 FuGENE HD 형질감염 시약을 1:3(FuGENE HD mL당 DNA mg)의 비율로 첨가한 후, 실온에서 15분 동안 인큐베이션하여 제조했다. 생성된 형질감염:DNA 복합체는 그 다음 성장 배지에서 HEK293 세포 현탁액(2 x 10^5 세포/ml)과 1:20(부피/부피)의 비율로 혼합한 다음, 37℃/5% CO_2의 가습 조직 배양 인큐베이터에서 18 내지 20시간 동안 인큐베이션했다.

[0660] SmTrip10 pep289-EGFR(서열번호 150) 융합 단백질을 발현하는 HEK293 세포를 트립신-EDTA를 사용하여 수확하고, 성장 배지에서 세척하고, Opti-MEM에 4.5 x 10^5 세포/ml의 농도로 재현탁시켰다. 50ul의 세포/웰(20,000개 세포/웰)는 비결합 표면 고체 흰색 96웰 플레이트(Costar 3600)에 첨가했다. 파니투무맙의 4X 스톡

(최종 1nM)은 Opti-MEM에서 생성시켰고, 25ul/웰을 첨가했다. 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)(최종 농도 1uM) + SmTrip9 pep(X)-단백질 G(최종 10nM)의 4X 마스터 혼합물을 Opti-MEM에서 생성하고 25ul/웰을 첨가했다. 플레이트를 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 검정 완충액에 Nano-Glo® 생세포 기질 5X 스톡, 25ul/웰을 최종 농도 10uM로 플레이트에 첨가했고, GloMax® Discover에서 발광을 측정했다. 샘플을 3반복으로 테스트했다. 결과는 도 149에 도시되어 있다.

[0661] **실시예 87**

[0662] **NanoTrip 화학적 표지된-쌍을 이룬 항체를 사용한 인간 IL-1베타의 정량**

[0663] 인간 IL-1베타를 정량하기 위해 NanoTrip 펩타이드와 화학적으로 접합된 쌍을 이룬 단클론 항체의 사용을 입증하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다. 이 모델 시스템은 서로 다른 에피토프에서 IL-1베타를 인식하는 2개의 단클론 마우스 항체로 이루어진다. HaloTag-SmTrip9 pep521(서열번호 268)은 항체 중 하나에 화학적으로 접합되었고, HaloTag-SmTrip10 pep289(서열번호 150)는 다른 항체에 화학적으로 접합되었다. IL-1베타의 존재 하에, 두 항체는 IL-1베타에 결합하여 두 태그를 근접하게 만든다. LgTrip 3546(서열번호 51)의 첨가는 상보성을 완성하고 발광 신호가 생성된다.

[0664] HaloTag-SmTrip9 및 HaloTag-SmTrip10 융합 단백질이 발현되고 정제된다. 항-IL-1베타 마우스 단클론 항체 클론 508A 4A2(Thermo)는 HaloTag-SmTrip9 pep521(서열번호 268)로 표지화되고 항-IL-1베타 마우스 단클론 항체 클론 508A 7G8(Thermo)은 HaloTag- SmTrip10 pep289(서열번호 150)에 의해 표지화된다. 표지되지 않은 항체는 먼저 Zeba 컬럼을 사용하여 10mM $NaHCO_3$(pH 8.5)로 완충액 교환을 수행하여 제조한다. 그 다음, 항체를 20배 과량의 HaloTag® 숙신이미딜 에스테르(04) 리간드(Promega)로 프라이밍하고 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한다. 완충액 교환은 유리의 링커를 제거하기 위해 Zeba 컬럼을 사용하여 2회 수행한다. 프라이밍된 항체는 혼합하면서 4C에서 밤새 4배 과량의 HaloTag-SmTrip9 또는 HaloTag-SmTrip10과 함께 인큐베이션한다. HaloLink® 수지는 임의의 유리의 HaloTag® 융합 단백질을 제거하는 데 사용된다.

[0665] 재조합 인간 IL-1베타의 2X 스톡을 검정 완충액에서 생성하고 1:2로 연속 희석하여 용량 반응을 생성하고, 50ul/웰을 비결합 표면 처리된 96웰 고체-흰색 플레이트(Costar 3600)에 첨가했다. 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)(최종 농도 1uM) + SmTrip9 pep521 표지된 4A2 클론(서열번호 268)(최종 100ng/ml) + SmTrip10 pep289 표지된 7G8 클론(서열번호 150)(최종 100 ng/ml)의 2X 마스터 혼합물을 검정 완충액에서 생성하고, 50ul/웰을 첨가했다. 검정 완충액에 Nano-Glo® 생세포 기질의 5X 스톡, 25ul/웰을 10uM의 최종 농도를 위해 플레이트에 첨가하고, GloMax® Discover를 사용하여 실시간으로 발광을 측정했다. 검정 완충액은 PBS(pH 7.0)에 BSA에 최종 0.01% BSA로 PBS(pH 7.0)에 희석된 블로커 BSA(10%)(Thermo)로 이루어졌다. 샘플은 3반복으로 테스트했다. 표시된 데이터는 20분 시점에서 판독한 신호이다.

[0666] 결과는 도 150에 도시되어 있다.

[0667] **실시예 88**

[0668] **NanoTrip 화학적으로 표지된 쌍을 이룬 항체를 사용한 인간 트로포닌에 대한 실시간 결합 동역학**

[0669] 인간 트로포닌을 정량하는 NanoTrip 펩타이드와 화학적으로 접합된 쌍을 이룬 단클론 항체의 사용을 입증하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다. 이 모델 시스템은 서로 다른 에피토프에서 트로포닌을 인식하는 2개의 단클론 마우스 항체로 이루어진다. HaloTag-SmTrip9 pep521(서열번호 268)은 항체 중 하나에 화학적으로 접합되었고, HaloTag-SmTrip10 pep289(서열번호 150)는 다른 항체에 화학적으로 접합되었다. 트로포닌의 존재 하에, 2개의 항체는 트로포닌에 결합하여 두 태그를 근접하게 만든다. LgTrip 3546(서열번호 51)의 첨가는 상보성을 완성하여, 발광 신호가 생성된다.

[0670] HaloTag-SmTrip9 및 HaloTag-SmTrip10 융합 단백질이 발현되고 정제된다. 항트로포닌 마우스 단클론 항체 10-T79C(Fitzgerald)는 HaloTag-SmTrip10 pep289(서열번호 150)로 표지화되고, 항트로포닌 마우스 단클론 항체 10-T79F(Fitzgerald)는 HaloTag-SmTrip9 pep521(서열번호 268)로 표지화된다. 표지되지 않은 항체는 먼저 Zeba 컬럼을 사용하여 10mM NaHCO3(pH 8.5)으로 완충액 교환을 수행하여 제조한다. 그 다음, 항체를 20배 과량의 HaloTag® 숙신이미딜 에스테르(04) 리간드(Promega)로 프라이밍하고 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한다. 완충액 교환은 유리의 링커를 제거하기 위해 Zeba 컬럼을 사용하여 2회 수행한다. 프라이밍된 항체는 혼합하면서 4℃에서 밤새 4배 과량의 HaloTag-SmTrip9 또는 HaloTag-SmTrip10과 함께 인큐베이션한다. HaloLink® 수지는 임의의 유리 HaloTag® 융합 단백질을 제거하는 데 사용된다.

[0671] 재조합 인간 트로포닌의 2X 스톡(최종 1ug/ml)을 검정 완충액에서 생성하고, 50ul/웰을 비결합 표면 처리된 96 웰 고체-흰색 플레이트(Costar 3600)에 첨가했다. 정제된 LgTrip 3546(서열번호 51)(최종 농도 1uM) + SmTrip9 pep521 표지된 10-T79F 클론(서열번호 268)(최종 1ug/ml) + SmTrip10 pep289 표지된 10-T79C 클론(서열번호 150)(최종 1ug/ml)의 2X 마스터 혼합물을 검정 완충액에서 생성하고, 50ul/웰을 첨가했다. 검정 완충액 중 Nano-Glo® 생세포 기질의 5X 스톡, 25ul/웰을 최종 농도 10uM로 플레이트에 첨가하고 GloMax® Discover를 사용하여 실시간으로 발광을 측정했다. 검정 완충액은 PBS에 최종 0.01% BSA까지 PBS(pH 7.0)에 희석된 블로커 BSA(10%)(Thermo)로 이루어졌다. 샘플은 3반복으로 테스트했다.

[0672] 결과는 도 151에 도시되어 있다.

[0673] **실시예 89**

[0674] **전위 검정**

[0675] HiBiT는 LgBiT 폴리펩타이드(K_D = 1nM) 및 기타 유사한 상보적 폴리펩타이드에 대해 매우 높은 친화도를 나타낸다. 2개의 단편 사이의 강한 상호작용은 임의의 자극 없이 상보성을 유도할 것이며(도 154), 이는 전위 검정에 적합하지 않을 것이다. 전위 검정의 두 성분(예를 들어, 펩타이드 및 폴리펩타이드) 간에 최적 친화도를 결정하기 위해 연구를 수행했다. 최적의 친화도는 280 nM 내지 1300 nM 범위인 것으로 발견되었다. LgBiT*라고 하는 LgBiT의 4중 돌연변이(E11K/I44M/N135V/L150S)는 HiBiT와의 상호작용을 약 1000배(K_D = 1296nM) 정도 감소시켜, HiBiT/LgBiT* 쌍이 전위 검정에 매우 적합해지도록 한다. 2가지 다른 전위 검정을 설계하고 테스트했다.

[0676] PMA 자극 하에 시토졸로부터 원형질막으로 PKCα 전위를 측정하는 막 전위 검정을 개발했다. PKCα는 HeLa 세포에서 C 말단에 HiBiT에 의해 내인적으로 태그화되었다. 편집된 세포의 클론을 단리하고 가장 높은 발광 신호를 갖는 최고의 클론을 선택하여 검정을 수행했다. LgBiT*-막 센서는 형질감염 방법을 사용하여 클론에 도입시켰다. PMA의 첨가는 PKCα-HiBiT를 원형질막에 모집하고, 여기서 HiBiT는 LgBiT*를 만나 빛을 생성한다. PMA의 적정은 형질감염된 LgBiT*의 양에 따라 반응의 12배 내지 19배 증가를 산출했다(도 155).

[0677] 핵 전위 검정은 TNFa 자극 하에서 시토졸로부터 핵으로의 p65 이동을 측정하여 개발했다. 핵 전위 검정은 막 전위 검정과 유사하게 설정했다. 구체적으로, p65는 HeLa 세포에서 C-말단에 내인적으로 태그화되었고, LgBiT*-핵 센서는 형질감염 방법을 통해 p65-HiBiT 세포주로 도입되었다. TNFa의 처리는 p65-HiBiT의 핵으로의 전위를 촉진하고, 여기서 HiBiT와 LgBiT* 사이에 상보성이 일어나 발광 신호를 생성한다. TNFa의 적정은 반응의 4배 증가를 초래했다(도 156a). 이 검정은 실시간으로 단백질 전위를 측정할 수 있다. 도 156b에 도시된 바와 같이, p65는 TNFa의 자극 시 핵으로 이동하는 데 약 30분이 소요되며, 이는 문헌에서의 발견과 일치한다.

[0678] **실시예 90**

[0679] **HiBiT를 이용한 LgBiT 돌연변이체의 Kd 및 Bmax 값 비교**

[0680] HiBiT 펩타이드 용액은 OptiMEM + 10% FBS에서 1.22uM로 시작하여 제조했다. 펩타이드 희석액을 OptiMEM+10% FBS에 3배 연속 희석했다. (700ul에 300ul). 정제된 LgBiT 또는 LgBiT 돌연변이체를 OptiMEM+10% FBS에 2nM의 농도로 희석했다. 90ul의 펩타이드 용액을 10ul의 LgBiT 희석액과 합했다(0.2nM LgBiT 최종). 샘플을 궤도 진탕기에서 30분 동안 인큐베이션한 다음, OptiMEM + 10% FBS 중 100uM 푸리마진 11ul를 첨가했다. 샘플을 궤도 진탕기에 5분 동안 둔 다음, GloMax Multi+ 광도계를 사용하여 발광을 판독했다. Bmax 및 Kd는 1부위 특이적 결합 비선형 회귀를 사용하여 GraphPad Prism으로 계산했다(도 157a-b).

[0681] **실시예 91**

[0682] **HiBiT에 대한 LgBiT 돌연변이체 용해액의 친화도**

[0683] LgBiT 및 각 LgBiT 돌연변이체의 37℃ 밤샘 배양액을 성장시켰다. 각 배양액을 LB+0.1% 람노스 및 0.15% 글루코스에 1:100으로 희석했다. 25℃에서 20시간 동안 성장시켰다. 동일한 부피의 유도 배양액을 PLB 용해 완충액으로 희석하여 각 배양액의 용해액을 제조했다. (PLB 용해 완충액은 0.3X PLB+25mM HEPES pH 7.5임). 그 다음, 각 용해액을 PLB 용해 완충액에 10,000X 희석했다. 300nM에서 시작하는 합성 HiBiT 펩타이드의 희석 시리즈를 NanoGlo® 검정 완충액 + 50uM 푸리마진에 제조했다. 50ul의 각 희석된 용해액을 50ul의 펩타이드/NanoGlo® 적

정과 합했다. 샘플을 3분 동안 인큐베이션한 다음, GloMax® multi+ 광도계에서 샘플의 발광을 판독했다(도 158).

[0684] **실시예 92**

[0685] **상보적 폴리펩타이드와 절두된 LgTrip3546의 복합체로부터의 생물발광**

[0686] 495ul의 OptiMEM + 10% FBS를 심부 웰 플레이트에 분주했다. 펩타이드 846 및 847을 OptiMEM + 10% FBS 500ul에서 20uM로 희석했다. 각 펩타이드에 대해 2배 연속 희석액을 준비했다. 그 다음, 각 희석 시리즈의 200ul를 새로운 줄로 옮기고, 그 다음 ATG-3929를 846 적정 시리즈에 첨가(최종 2nM)하고, ATG-4794를 847 적정액에 첨가했다. 대조군으로서, 250nM pep 263을 0.2nM의 LgTrip 3546에 첨가했다. 각 샘플 50ul를 흰색 검정 플레이트에 3반복으로 분취한 다음, 플레이트를 10분 동안 진탕하면서 인큐베이션했다. 인큐베이션 후 6ul의 10X FZ LCS(833ul의 OptiMEM+10% FBS에 167ul의 LCS), 샘플을 궤도 진탕기에서 30초 동안 혼합한 다음 즉시 판독하고 수 시간 후 각 조건에 대한 피크 발광을 얻었다. 846+ATG-3929 및 847+ATG-4794의 혼합물은 1.25uM 펩타이드 농도에서 피크를 나타냈다. 결과는 도 159에 도시되어 있다.

[0687] **실시예 93**

[0688] **B9 적정**

[0689] LgTrip을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에서 0.2 nM로 희석하고 pep289를 25 uM에 첨가했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈를 위한 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분주했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 1:1 부피:부피 비율로 샘플에 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따르되, 포화 SmTrip9(20x Kd) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다. 결과는 도 160에 도시되어 있다.

[0690] **실시예 94**

[0691] **Pep289 적정**

[0692] LgTrip을 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨에서 0.2 nM로 희석하고 pep289를 25 uM로 첨가했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분주했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 1:1 부피:부피 비율로 샘플에 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따르되, 포화 SmTrip9(20x Kd)와 VS-HiBiT 적정을 사용했다. 결과는 도 161에 도시되어 있다.

[0693] **실시예 95**

[0694] **디펩타이드 친화도 결정**

[0695] 디펩타이드 pep263, pep788 및 pep900을 5uM로 희석하고 희석제로서 0.2nM의 LgTrip과 함께 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 사용하여 연속적으로 5배 희석했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 검정 플레이트에 3반복으로 첨가했다. 1:1 부피:부피의 TBS + 0.01% BSA+ 0.01% 터지톨과 20x 희석된 생세포 푸리마진 기질을 샘플에 첨가하고, 10분 후에 GloMax® 광도계에서 플레이트를 판독했다. 결과는 도 162에 도시되어 있다.

[0696] **실시예 96**

[0697] **LgTrip 변이체 및 Pep788을 사용한 Bmax 결정**

[0698] LgTrip 변이체는 100ug/ml 암피실린이 포함된 LB에서 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포를 유도 배지(100ug/ml 암피실린 및 0.1% 람노스 w/v가 포함된 LB)에 20배 희석하고 진탕하면서 37℃에서 4시간 유도했다. 각 유도 샘플 10 마이크로리터를 250 ul 용해 완충액(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에 희석했다. 80 마이크로리터의 용해액을 2 ml 용해 완충액에 추가로 희석했다. pep788(서열번호 414)의 10배 희석 시리즈는 10μM 펩타이드에서 시작하여 희석제로서 50μM 푸리마진과 함께 Nano-Glo를 사용하여 수행했다. 펩타이드 희석액과 용해액은 1:1 부피:부피로 혼합하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. 결과는 도 163에 도시되어 있다.

[0699] **실시예 97**

[0700] **LgTrip 변이체 및 Pep759를 사용한 Bmax 결정**

[0701] LgTrip 변이체는 100ug/ml 암피실린이 포함된 LB에서 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포를 유도 배지(100ug/ml 암피실린 및 0.1% 람노스 w/v가 포함된 LB)로 20배 희석하고 진탕하면서 37℃에서 4시간 유도했다. 각 유도 샘플 10 마이크로리터를 250 ul 용해 완충액(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에 희석했다. 80 마이크로리터의 용해액을 2 ml 용해 완충액에 추가로 희석했다. 희석제로서 50uM 푸리마진 및 50μM pep289(서열번호 826)를 포함하는 Nano-Glo를 사용하여 50μM 펩타이드에서 시작하는 pep759(서열번호 496)의 5배 희석 시리즈를 수행했다. 펩타이드 희석액과 용해액을 1:1 부피:부피로 혼합하고 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. 결과는 도 164에 도시되어 있다.

[0702] **실시예 98**

[0703] **LgTrip 변이체의 열 안정성**

[0704] LgTrip 변이체는 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에서 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포를 유도 배지(100ug/ml 암피실린 및 0.1% 람노스 w/v가 포함된 LB)로 20배 희석하고 진탕하면서 25℃에서 20시간 유도했다. 각 유도액 20마이크로리터를 40ul 용해 완충액(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에 희석하고 실온에서 15분 동안 용해시켰다. 용해액을 1X TBS + 0.01% BSA로 1,000배 희석했다. 각 샘플 50마이크로리터를 PCR 플레이트로 옮기고 열순환기에서 80℃에서 1.5시간 동안 인큐베이션했다. 대조군을 얼음 위에서 인큐베이션했다. 샘플을 실온으로 평형화하고 1X TBS + 0.01% BSA에 1:100으로 희석했다. 25 마이크로리터의 각 샘플을 검정 플레이트로 옮기고 TBS + 0.01% BSA + 20x 희석된 생세포 푸리마진 기질 중 400nM pep788(서열번호 414) 25 ul와 혼합했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. 결과는 도 165에 도시되어 있다.

[0705] **실시예 99**

[0706] **Pep788을 사용한 LgTrip 변이체의 Kd 및 Bmax 결정**

[0707] LgTrip 변이체는 Promega MagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조사의 프로토콜에 따라 사용하여 정제했고 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep788에서 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈를 위한 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분주했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 1:1 부피:부피 비율로 샘플에 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따르되, 포화 SmTrip9(25 uM) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다. 결과는 도 166에 도시되어 있다.

[0708] **실시예 100**

[0709] **Pep840을 사용한 LgTrip 변이체의 Kd 및 Bmax 결정**

[0710] 제조사의 프로토콜에 따라 Promega MagneHis™ 단백질 정제 시스템을 사용하여 LgTrips 변이체를 정제하고 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep840에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈를 위한 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분주했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 1:1 부피:부피 비율로 샘플에 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따르되, 포화 SmTrip9(25 uM) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다. 결과는 도 167에 도시되어 있다.

[0711] **실시예 101**

[0712] **Pep289 및 포화 Pep840을 사용한 LgTrip 변이체의 Kd 및 Bmax 결정**

[0713] LgTrip 변이체는 Promega MagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조사의 프로토콜에 따라 사용하여 정제했고, TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep289 + 12.5 uM Pep840에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분주했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 1:1 부피:부피 비율로 샘플에 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따르되, 포화 SmTrip9(25 uM) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다. 결과는 도 168에 도시되어 있다.

[0714] **실시예 102**

[0715] **LgTrip 변이체의 반감기 결정**

[0716] MagneHis 정제된 LgTrip 변이체는 TBS + 0.01% BSA에 20nM로 희석했다. 3반복으로, 각 샘플의 100μl 분취량을 200μl 박벽 PCR 튜브에 로딩했다. 샘플을 열 순환기에서 70℃에서 인큐베이션했다. 샘플을 다양한 시점에서 제거하고 실온으로 평형화시켰다. 샘플을 TBS + 0.01% BSA에 0.2nM(495μl 중 5)로 희석했다. 25μl의 각각 희석된 샘플을 25μl의 TBS + 0.01% BSA + 20x 희석된 생세포 기질 푸리마진 + 400nM pep788(서열번호 414)과 조합했다. 샘플을 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다. 반감기는 비선형 회귀에 의해 계산했다. 결과는 도 169에 도시되어 있다.

[0717] **실시예 103**

[0718] **LgTrip 변이체를 사용한 라파마이신 검정**

[0719] FKBP_SmTrip9 변이체 및 FRB-SmTrip10의 배양액을 37℃에서 LB + 100ug/ml 암피실린에서 밤새 성장시켰다. 세포를 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스 및 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에 1:20으로 희석했다. 진탕하면서 배양액을 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. PLB 검정 시약은 444 nM의 MagneHis 정제된 LgTrip 변이체, 90x 희석된 FRB-SmTrip10 배양액, +/- 35 nM 라파마이신으로 제조했다. 90 마이크로리터의 검정 시약을 96-웰 검정 플레이트의 각 웰에 첨가했다. FKBP_SmTrip9 배양액을 PLB에 1:10으로 희석하고 10ul를 검정 플레이트에 첨가했다. 샘플을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 50 uM 푸리마진을 함유하는 100 마이크로리터의 Nano-Glo를 검정 플레이트 웰에 첨가하고 5분 후에 GloMax® 광도계에서 발광을 판독했다. 결과는 도 170 및 171에 도시되어 있다.

[0720] **실시예 104**

[0721] **LgTrip 변이체 용해액의 열 안정성**

[0722] LgTrip 변이체는 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에서 37℃에서 밤새 성장시켰다. 세포를 유도 배지(100 ug/ml 암피실린 및 0.1% 람노스 w/v가 포함된 LB)로 20배 희석하고 진탕하면서 25℃에서 20시간 유도했다. 각 유도액 20 마이크로리터를 40ul 용해 완충액(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에 희석하고 실온에서 15분 동안 용해시켰다. 용해액을 1X TBS + 0.01% BSA로 1,000배 희석했다. 50 마이크로리터의 각 샘플을 PCR 플레이트로 옮기고 열순환기에서 70℃에서 1.5시간 동안 인큐베이션했다. 대조군을 얼음 위에서 인큐베이션했다. 샘플을 실온으로 평형화하고 1X TBS + 0.01% BSA로 1:100 희석했다. 25 마이크로리터의 각 샘플을 검정 플레이트로 옮기고 TBS + 0.01% BSA + 20x 희석된 생세포 기질 중 400nM pep788(서열번호 414) 25 ul와 혼합했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. 결과는 도 172에 도시되어 있다.

[0723] **실시예 105**

[0724] **다양한 온도 구배에서 LgTrip 변이체 용해액의 열 안정성**

[0725] LgTrip 변이체는 100ug/ml 암피실린이 포함된 LB에서 37℃ 하에 밤새 성장시켰다. 세포를 유도 배지(100ug/ml 암피실린 및 0.1% 람노스 w/v가 포함된 LB)로 20배 희석하고 진탕하면서 25℃에서 20시간 유도했다. 각 유도액 20 마이크로리터를 40ul 용해 완충액(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에 희석하고 실온에서 15분 동안 용해시켰다. 용해액을 1X TBS + 0.01% BSA로 1,000배 희석했다. 각 샘플 50 마이크로리터를 PCR 플레이트로 옮기고 Veritas 열순환기에서 2가지 온도 구배, 즉 75 내지 100℃에서 10분 또는 50 내지 75℃에서 1.5시간 동안 인큐베이션했다. 대조군은 얼음 위에서 인큐베이션했다. 샘플은 실온으로 평형화하고 1X TBS + 0.01% BSA로 1:100 희석했다. 25 마이크로리터의 각 샘플을 검정 플레이트로 옮기고 TBS + 0.01% BSA + 20x 희석된 생세포 푸리마진 기질 중 400nM pep788(서열번호 414) 25 ul와 혼합했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. 결과는 도 173에 도시되어 있다.

[0726] **실시예 106**

[0727] **정제된 LgTrip 변이체의 열 안정성**

[0728] MagneHis 정제된 LgTrip 변이체는 TBS + 0.01% BSA에 20nM로 희석했다. 3반복으로, 각 샘플의 100μl 분취량을 200μl의 박벽 PCR 튜브에 로딩했다. 샘플을 열 순환기에서 70℃ 하에 인큐베이션했다. 샘플을 다양한 시점에서 제거하고 실온으로 평형화시켰다. 샘플을 TBS + 0.01% BSA에 0.2nM(495μl 중 5)로 희석했다. 25 ul의 각각 희석된 샘플을 25 ul의 TBS + 0.01% BSA + 20x 희석된 생세포 기질 푸리마진 + 400nM pep788(서열번호 414)과 조합했다. 샘플을 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다. 결과는 도 174에 도시되어 있다.

[0729] **실시예 107**

[0730] **Pep521 및 포화 VS-HiBiT를 사용한 LgTrip 변이체의 Kd 및 Bmax 결정**

[0731] LgTrip 변이체는 Promega MagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조사의 프로토콜에 따라 사용하여 정제했고 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep521에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈에 대한 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분주했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 1:1 부피:부피 비율로 샘플에 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. 결과는 도 175에 도시되어 있다.

[0732] **실시예 108**

[0733] **Pep840 및 포화 VS-HiBiT를 사용한 LgTrip 변이체의 Kd 및 Bmax 결정**

[0734] LgTrip 변이체는 Promega MagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조사의 프로토콜에 따라 사용하여 정제했고 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep840에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈를 위한 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분주했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 1:1 부피:부피 비율로 샘플에 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. 결과는 도 176에 도시되어 있다.

[0735] **실시예 109**

[0736] **LgTrip 변이 ATG-3546 또는 ATG-5146 및 포화 Pep289를 사용한 SmTrip9 변이체의 Kd 및 Bmax 결정**

[0737] LgTrip ATG-3546 및 ATG-5146은 Promega MagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조사의 프로토콜에 따라 사용하여 정제하고 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep289에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈를 위한 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분주했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 샘플에 1:1 부피:부피 비율로 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. 결과는 도 177 및 178에 도시되어 있다.

[0738] **실시예 109**

[0739] **LgTrip 변이 ATG-3546 또는 ATG-5146 및 포화 SmTrip9를 사용한 Pep289의 Kd 및 Bmax 결정**

[0740] LgTrip ATG-3546 및 ATG-5146은 Promega MagneHis™ 단백질 정제 시스템을 제조사의 프로토콜에 따라 사용하여 정제하고 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep289에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈를 위한 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분주했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 1:1 부피:부피 비율로 샘플에 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. VS-HiBiT Kd를 결정하기 위해 동일한 프로토콜을 따르되, 포화 SmTrip9(25 uM) 및 VS-HiBiT 적정을 사용했다. 결과는 도 179 및 180에 도시되어 있다.

[0741] **실시예 110**

[0742] **Pep840 적정을 사용한 LgTrip 변이체 용해액의 Kd 및 Bmax 결정**

[0743] LgTrip 배양액을 37℃에서 LB + 100ug/ml 암피실린에서 밤새 성장시켰다. 세포를 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스 및 100 ug/ml 암피실린이 포함된 LB에 1:20으로 희석하고, 진탕 하에 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. 세포를 PLB 검정 시약(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)에 1000x 희석하고 20분 동안 용해시켰다. NanoGlo + 50 uM 푸리마진 + 25 uM pep289에서 SmTrip9 pep840의 5배 연속 희석을 수행하고 LgTrip 용해액과 1:1 부피:부피로 혼합했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 GloMax® 광도계에서 판독했다. 결과는 도 181에 도시되어 있다.

[0744] **실시예 111**

[0745] **Pep840 적정을 사용한 정제된 LgTrip 변이체의 Kd 및 Bmax 결정**

[0746] LgTrip 변이체는 제조사의 프로토콜에 따라 Promega MagneHis™ 단백질 정제 시스템을 사용하여 정제했고 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨 + 25 uM pep289에 0.2 nM로 희석했다. 이 용액은 SmTrip9 펩타이드의 5배 연속 희석 시리즈의 희석제로 사용했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 평형화하고 검정 플레이트에 3반복으로 분취했다. 20 uM 푸리마진을 함유하는 TBS + 0.01% BSA + 0.01% 터지톨을 1:1 부피:부피 비율로 샘플에 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션하고 발광을 판독했다. 결과는 도 182에 도시되어 있다.

[0747] **실시예 112**

[0748] **정제된 LgTrip 변이체의 반감기 결정**

[0749] MagneHis 정제된 LgTrip 변이체는 TBS + 0.01% BSA에 20nM로 희석했다. 3반복으로 각 샘플의 100μl 분취량을 200μl의 박벽 PCR 튜브에 로딩했다. 샘플을 열 순환기에서 70℃ 하에 인큐베이션했다. 샘플을 다양한 시점에서 제거하고 실온으로 평형화시켰다. 샘플을 TBS + 0.01% BSA에 0.2nM(495μl 중 5)로 희석했다. 25 μl의 각각 희석된 샘플을 25μl의 TBS + 0.01% BSA + 20x 희석된 생세포 기질 푸리마진 + 200nM pep900(서열번호 907)과 조합했다. 샘플을 10분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 판독했다. 반감기는 비선형 회귀에 의해 계산했다. 결과는 도 183에 도시되어 있다.

[0750] **실시예 113**

[0751] **LgTrip 변이체 ATG-3546 및 ATG-5146을 사용한 라파마이신 검정**

[0752] FKBP_SmTrip9 변이체 및 FRB-SmTrip10의 배양액을 37℃에서 LB + 100 ug/ml 암피실린에서 밤새 성장시켰다. 세포를 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스 및 100ug/ml 암피실린이 포함된 LB에서 1:20으로 희석했다. 배양액은 진탕하면서 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. PLB 검정 시약은 444 nM의 MagneHis 정제된 LgTrip 변이체, 90x 희석된 FRB-SmTrip10 배양액, +/- 35 nM 라파마이신으로 제조했다. 90 마이크로리터의 검정 시약을 96-웰 검정 플레이트의 각 웰에 첨가했다. FKBP_SmTrip9 배양액을 PLB에 1:10으로 희석하고 10ul를 검정 플레이트에 첨가했다. 샘플을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 50 uM 푸리마진을 함유하는 100 마이크로리터의 Nano-Glo를 검정 플레이트 웰에 첨가하고 5분 후에 GloMax® 광도계에서 발광을 판독했다. 결과는 도 184에 도시되어 있다.

[0753] **실시예 114**

[0754] **Pep788, Pep900 또는 Pep840을 사용한 LegTrip 변이체 용해액의 Bmax 결정**

[0755] LgTrip 변이체 배양액을 37℃에서 LB + 100ug/ml 암피실린에서 밤새 성장시켰다. 세포를 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스 및 100ug/ml 암피실린이 포함된 LB에 1:20으로 희석하고 진탕하면서 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. 세포를 0.3x PLB 검정 시약에 5000x 희석하고 20분 동안 용해시켰다. 포화 pep289와 함께 디펩타이드 pep788, pep900 또는 SmTrip9 pep840의 5배 연속 희석을 Nano-Glo + 50 uM 푸리마진으로 수행하고 LgTrip 용해액과 1:1 부피:부피로 혼합했다. 샘플을 실온에서 10분 동안 인큐베이션하고 GloMax® 광도계에서 판독했다. Bmax는 비선형 회귀에 의해 계산했다. 결과는 도 185에 도시되어 있다.

[0756] **실시예 115**

[0757] **다양한 온도 구배에서 LgTrip 변이체의 열 안정성**

[0758] LgTrip 변이체는 2ml TBS + 0.01% BSA에 20nM로 희석했다. 100ul의 각 샘플을 96-웰 PCR 플레이트의 이반복 줄에 분주했다(2개 플레이트를 만듦). 플레이트를 Veritas 열순환기에서 높은(75-100℃) 또는 낮은(50-75℃) 온도 구배에서 3시간 동안 인큐베이션했다. 샘플을 70℃에 놓은 다음, 분취량을 다양한 시점에서 실온으로 옮겼다. 샘플을 각 시점에서 피펫으로 혼합한 다음, TBS + 0.01% BSA로 1:100 희석했다. (495ul에 5ul). 그 다음, 각 샘플 25ul를 흰색 검정 플레이트에 분주했다. TBS + 0.01% BSA + 20x 희석된 생세포 푸리마이진 기질 중 200nM pep788 또는 pep900 25ul를 첨가했다. 플레이트를 10분 동안 인큐베이션한 다음 GMM+에서 판독했다. 결과는 도 186에 도시되어 있다.

[0759] **실시예 116**

[0760] **LgTrip 변이체를 사용한 라파마이신 검정**

[0761] FKBP_SmTrip9 변이체 및 FRB-SmTrip10의 배양액을 37℃에서 LB + 100ug/ml 암피실린에서 밤새 성장시켰다. 세포를 0.15% 글루코스, 0.1% 람노스 및 100ug/ml 암피실린이 포함된 LB에서 1:20으로 희석했다. 진탕하면서 배양액을 25℃에서 약 20시간 동안 유도했다. PLB 검정 시약은 444 nM의 MagneHis 정제된 LgTrip 변이체, 90x 희석된 FRB-SmTrip10 배양액, +/- 35 nM 라파마이신으로 제조했다. 90 마이크로리터의 검정 시약을 96-웰 검정 플레이트의 각 웰에 첨가했다. FKBP_SmTrip9 배양액을 PLB에 1:10으로 희석하고 10ul를 검정 플레이트에 첨가했다. 샘플을 실온에서 30분 동안 인큐베이션했다. 50 uM 푸리마진을 함유하는 100 마이크로리터의 Nano-Glo를 검정 플레이트 웰에 첨가하고 5분 후에 GloMax® 광도계에서 발광을 판독했다. 결과는 도 187에 도시되어 있다.

[0762] **실시예 117**

[0763] **Pep691 및 Pep692의 Kd 및 Bmax 결정**

[0764] LgTrip 3546을 OptiMEM + 10% FBS에 1nM로 희석했다. 가닥 9 펩타이드 521 및 693의 12μM 용액을 OptiMem+10% FBS에 제조했다. 각 가닥 9 희석액을 사용하여 20μM에서 시작하는 각 가닥 10 펩타이드의 3배 희석 시리즈를 제조했다. (pep86=HiBiT, pep289=VS HiBiT, pep691=HiBiT RR, pep692=VSHiBiT RR). 각 희석 시리즈 90μl를 흰색 검정 플레이트로 옮긴 다음, LgTrip 3546의 1μM 스톡 10μl를 첨가했다. 플레이트를 30분 동안 600RPM으로 설정된 궤도 진탕기에 놓았다. 10mM DTT 및 50uM 푸리마진으로 이루어진 OptiMEM+10% FBS의 검출 시약을 제조하고 11μl를 샘플에 첨가했다. 플레이트를 궤도 진탕기에 놓고 실온에서 5분 동안 혼합했다. 플레이트는 GloMax® Multi+ 광도계에서 판독했다. Kd 및 Bmax는 GraphPad Prism 1 부위 특이적 결합을 사용하여 계산했다. 결과는 도 188에 도시되어 있다.

[0765] **실시예 118**

[0766] **단량체 LgBiT-SmBiT 클론의 정제**

[0767] 각 단량체 LgBiT-SmBiT 클론의 단리된 콜로니의 50ml 배양액을 LB+30ug/ml 카나마이신에서 37℃ 하에 20시간 동안 성장시켰다. 그 다음, 배양액을 30ug/ml 카나마이신, 0.1% 람노스 및 0.15% 글루코스가 보충된 LB에 1:100(50ml 중 500ul)으로 희석하고 25℃에서 20시간 동안 성장시켰다. 배양액을 회전시키고 9ml의 100mM Hepes pH 7.5 + 1ml FastBreak™ 세포 용해 시약(Promega; V8571) + 200ul RQ DNase 1(Promega)에 재현탁했다. 샘플을 궤도 혼합기에서 30분 동안 4℃에서 인큐베이션했다. "전체 용해액" 샘플을 위해 분취량을 저장했다. 샘플을 회전시켜 용해액을 청징화하고(15분 동안 7000RPM), 상청액을 새 튜브로 옮겼다. HisLink™ 회전 단백질 정제 시스템(Promega; V8550)을 사용하여, HisLink™ 단백질 정제 수지 1ml을 각각 청징화된 용해액에 첨가하고, 궤도 혼합기에서 4℃ 하에 10분간 인큐베이션하고 HisLink 세척/결합 완충액으로 3회 세척하고, 500ul 용출 완충액으로 2회 용출시켜 샘플을 회수한다.

[0768] 도 189는 각 단량체 LgBiT-SmBiT 클론으로부터 수득되는 가용성 및 정제된 단백질의 양을 보여주고, 표 12는 사용된 작제물을 열거한다.

[0769] **표 12. 작제물**

ATG-462	NanoLuc	G
ATG-3561	단량체성 LgBiT-SmBiT	S
ATG-3562	단량체성 LgBiT-SmBiT	G
ATG-3563	단량체성 LgBiT-HiBiT	S
ATG-3564	단량체성 LgBiT-HiBiT	G

[0770]

[0771] **실시예 119**

[0772] **단량체 LgBiT-SmBiT 클론의 발광 결정**

[0773] 실시예 118로부터 정제된 단량체성 LgBiT-SmBiT 단백질은 TBS + 0.01% BSA에 0.2nM로 희석했다. 그 다음, 희석

된 단백질을 NanoGlo® 완충액(Promega; N112) 중 푸리마진(Promega; N113) 50ul과 합했다. 기질 첨가 3분 후에 GMM+에서 발광을 판독했다.

[0774] 도 190은 NanoLuc(ATG-462)가 단량체 LgBiT-SmBiT 단백질보다 2배 더 밝음을 입증한다.

[0775] **실시예 120**

[0776] **단량체 LgBiT-SmBiT 클론에 의한 기질 활용**

[0777] 실시예 118로부터 정제된 단량체 LgBiT-SmBiT 단백질을 TBS + 0.01% BSA에 0.2nM로 희석했다. NanoGlo® 완충액(Promega; N112) 중 푸리마진(Promega; N113)을 50uM(2ml 중 40ul)에서 시작하여 1ml 대 1ml로 희석한 2배 희석 시리즈를 제조했다. 각각 정제된 LgBiT-SmBiT 단량체 50ul를 적정된 기질 시리즈 50ul와 이반복으로 합했다. 샘플을 실온에서 3분 동안 인큐베이션하고, GMM에서 발광을 판독했다.

[0778] 도 191은 각 단량체 LgBiT-SmBiT 단백질이 푸리마진을 유사하게 활용함을 입증한다.

[0779] **실시예 121**

[0780] **온도 구배**

[0781] 단량체 LgBiT-SmBiT 변이체에 대한 온도의 영향을 결정하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다.

[0782] 실시예 118로부터 정제된 단량체성 LgBiT-SmBiT 단백질을 TBS + 0.01% BSA에 2nM로 희석했다. 그 다음, 각 희석된 샘플을 96-웰 PCR 플레이트의 다수 웰에 분주했다. 플레이트를 온도 구배를 갖는 열순환기 세트에 30분 동안 두었다:

[0783] 온도 구배 A: 54, 57, 60, 63, 66, 70℃,

[0784] 온도 구배 B: 55, 60, 65, 70, 75, 80℃, 또는

[0785] 온도 구배 C: 65, 70, 75, 80, 85, 90℃.

[0786] 30분 인큐베이션 후, 각 샘플 5ul를 TBS + 0.01% BSA 45ul와 합하고, NanoGlo® 완충액 중 푸리마진 50ul를 첨가하고, 실온에서 3분 동안 인큐베이션하고, GMM+에서 발광을 검출했다.

[0787] 도 192는 단량체 LgBiT-SmBiT 단백질이 NanoLuc(ATG-462)에 비해 훨씬 더 안정적임을 입증한다.

[0788] **실시예 122**

[0789] **온도 도전**

[0790] 단량체 LgBiT-SmBiT 변이체에 대한 고온의 영향을 결정하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다.

[0791] 실시예 118로부터 정제된 단량체성 LgBiT-SmBiT 단백질을 TBS + 0.01% BSA에서 2nM로 희석했다. 그 다음, 각각 희석된 샘플을 96웰 PCR 플레이트의 다수 웰에 분주했다. 이 플레이트는 75, 80, 85, 90, 95, 100℃의 온도 구배를 갖는 열순환기 세트에 30분 동안 두었다.

[0792] 30분 인큐베이션 후, 각 샘플 5ul를 TBS + 0.01% BSA 45ul와 합하고, NanoGlo® 완충액 중 푸리마진 50ul를 첨가하고, 실온에서 3분 동안 인큐베이션하고, GMM+에서 발광을 검출했다.

[0793] 도 193은 단량체 LgBiT-SmBiT 단백질에서 159S 아미노산 변화(ATG-3564)보다 향상된 열안정성을 제공하는 159G 아미노산 변화(ATG-3563)가 NanoLuc(ATG-462)에 비해 유의적으로 더욱 안정적임을 입증한다.

[0794] **실시예 123**

[0795] **60℃에서 단량체 LgBiT-SmBiT의 안정성**

[0796] 60℃에서 단량체성 LgBiT-SmBiT 변이체의 안정성을 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다.

[0797] 실시예 118로부터 정제된 단량체성 LgBiT-SmBiT 단백질을 TBS + 0.01% BSA에서 2nM로 희석했다. 그 다음, 각 희석된 샘플을 96-웰 PCR 플레이트의 다수 웰에 분주하고 60℃로 설정된 열순환기에 플레이트를 두었다. 다양한

시점에서 분취량을 제거하고 얼음 위에 보관했다. 모든 샘플이 수집된 시점 후, 샘플은 RT로 평형화했다.

[0798] 일단 평형화되면, 각 샘플 5ul를 TBS + 0.01% BSA 45ul와 합하고, NanoGlo® 완충액 중 푸리마진 50ul를 첨가하고, 실온에서 3분 동안 인큐베이션하고, GMM+에서 발광을 검출했다.

[0799] 도 194는 온도 구배 검정과 일관된 결과를 입증한다. 단량체 LgBiT-SmBiT 변이체는 NanoLuc보다 더 안정적이다.

[0800] **실시예 124**

[0801] **승온에서 시약을 사용한 단량체 LgBiT-SmBiT의 안정성**

[0802] 승온에서 시약을 사용하여 단량체 LgBiT-SmBiT 변이체의 안정성을 결정하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다.

[0803] 실시예 118로부터 정제된 단량체성 LgBiT-SmBiT 단백질을 TBS + 0.01% BSA에 200nM로 희석한 다음, 0.2nM(4ml 중 4ul)로 추가로 희석했다. 50ul의 ATG-462 또는 ATG-3564를 NanoGlo™ 완충액 중 50uM 푸리마진 50ul 또는 TBS + 0.01% BSA 중 20uM 푸리마진 50ul와 혼합하고 박벽의 96웰 PCR 플레이트의 웰에 넣었다. 트레이를 55, 60, 65, 70, 75, 80℃의 온도 구배로 설정된 Veritas 열순환기에 넣었다. 다양한 시점(도 195)에서 또는 30분 후(도 196), 분취물을 제거하고 GMM+에서 발광을 검출했다.

[0804] **실시예 125**

[0805] **NanoLuc 변이체의 Kd 및 Vmax 결정**

[0806] 정제된 NanoLuc 변이체를 TBS + 0.01% BSA에서 0.2nM로 희석했다. NanoLuc® 완충액 중 푸리마진의 2배 희석 시리즈는 50uM(2ml 중 40ul)에서 시작하고, 그 다음 1ml 대 1ml로 희석한다. 샘플 50ul를 이반복으로 적정 시리즈 50ul와 혼합했다. 샘플을 실온에서 3분 동안 인큐베이션하고 GMM+에서 발광을 검출했다(도 197).

[0807] **실시예 126**

[0808] **NanoLuc 변이체의 온도 도전**

[0809] NanoLuc 변이체에 대한 고온의 영향을 결정하기 위해 본원의 실시양태를 개발하는 동안 실험을 수행했다.

[0810] 정제된 NanoLuc 변이체 단백질을 TBS + 0.01% BSA에 2nM로 희석했다. 그 다음, 각 희석된 샘플을 2개의 96-웰 PCR 플레이트의 다수 웰에 분주했다. 플레이트를 60, 65, 70, 75, 80, 85℃의 온도 구배를 갖는 열순환기 세트에 30분 동안 두었다.

[0811] 30분 인큐베이션 후, 각 샘플 5ul를 TBS + 0.01% BSA 45ul와 합하고, NanoGlo® 완충액 중 푸리마진 50ul를 첨가하고, 실온에서 3분 동안 인큐베이션하고, GMM+에서 발광을 검출했다(도 198).

[0812] 온도 도전은 상기 온도 도전에서 식별된 가장 안정적인 클론을 사용하여 더 높은 온도 구배 70, 75, 80, 85, 90, 95℃에서 반복했다(도 199).

[0813] **실시예 127**

[0814] **세포 기반 전위 검정을 위한 융합체의 문맥에서 ATG-5333 및 ATG-5344에 대한 변이체 스크리닝**

[0815] a) 발광 검출

[0816] 각 변이체의 배양액은 200ul LB + 암피실린 배지에 채취한 단일 콜로니로부터 96웰 플레이트의 웰로 시작하고, 진탕하면서 37℃에서 20시간 동안 성장시켰다. 다음날 유도 배양액은 배양액 10ul를 LB + 100ug/ml 암피실린 + 0.1% 람노스 200ul에 희석하여 제조하고 37℃에서 3시간 동안 성장시켰다. 유도된 배양액로부터 용해액을 다음과 같이 제조했다: 10ul의 세포를 190ul의 수동 용해 완충액(PLB)(0.3X PLB+25mM HEPES pH 7.5)으로 옮기고 5분 동안 인큐베이션했다. 50ul의 용해액을 2개의 검정 플레이트로 옮기고 6uM 또는 0.2uM(최종 3uM 또는 0.1uM)의 Pep289와 함께 50ul의 PLB 검정 완충액 + 20uM 푸리마진을 첨가했다. 검정 플레이트를 5분 동안 인큐베이션한 후, 발광을 측정했다. 비율은 3uM 샘플의 RLU를 0.1uM 샘플의 RLU 값으로 나누어 계산했다.

[0817] 표 13. ATG-5333에 대한 변이체

ATG#	3uM	0.1uM	비율
5338	1.1	0.30	3.7
5340	1.3	0.50	2.6
5407	1.9	2.70	0.7
5408	0.3	0.06	5.0
5411	1.4	1.40	1.0
5413	3.6	2.98	1.2
5414	1.09	0.54	2.0
5416	1.34	0.28	4.8
5417	1.62	0.80	2.0
5418	1.61	0.77	2.1
5419	1.47	0.36	4.1
5420	0.63	0.10	6.3
5421	1.97	1.40	1.4

[0818]

[0819] 표 14. ATG-5344에 대한 변이체

ATG#	3uM	0.1uM	비율
5338	1.1	0.30	3.7
5340	1.3	0.50	2.6
5407	1.9	2.70	0.7
5408	0.3	0.06	5.0
5411	1.4	1.40	1.0
5413	3.6	2.98	1.2
5414	1.09	0.54	2.0
5416	1.34	0.28	4.8
5417	1.62	0.80	2.0
5418	1.61	0.77	2.1
5419	1.47	0.36	4.1
5420	0.63	0.10	6.3
5421	1.97	1.40	1.4

[0820]

[0821] b) Pep289를 사용한 Kd 및 Bmax 계산

[0822] 2ml의 유도 배지(LB+100ug/ml AMP+0.1% 람노스)에 각 변이체의 밤샘 배양 100ul를 접종했다. 세포를 37℃에서 3시간 동안 성장시켰다. 250ul의 세포를 5ml의 PLB에 희석하고 실온에서 약 10분 동안 인큐베이션했다. PLB(80ul) 중 20uM Fz 20ml를 제조하고, Pep289의 3가지 3X 적정 시리즈를 Fz 시약에 제조했다(2ml 중 50 uM)(990ul에 5mM 샘플 10ul, 그 다음 700ul에 300ul, 그 다음 3-희석 시리즈를 합했다. 50ul의 세포 용해액을 50ul의 Pep289 적정액과 합하고, 5분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 발광을 판독했다.

[0823] 표 15. LgBiT 돌연변이에 대한 계산된 Bmax 및 Kd

ATG#	서열	Bmax	Kd
5333	LgBiT'	1	1
5339	K11N	0.58	13.0
5340	R152Q	0.9	2.3
5341	V135A	0.3	2.3
5408	N156D	0.4	20.2
5409	H57Q	0.88	2.2
5432	L3H	0.2	44.0
5433	T13S	0.42	3.8
5434	P93H	0.75	1.0
5435	F120L	0.30	2.5
5437	S157R	1.0	0.6
5438	H86L	0.82	1.1
5439	M149V	0.07	51.3
5456	K11L	0.3	0.6
5457	K11R	0.67	1.0
5458	K11Y	0.4	1.2
5459	K11N+R152Q	0.4	16.9
5460	K11N+N156D	0.3	25.9
5491	K11Q	0.9	0.6
5492	K11M	0.3	0.6
5493	K11H	0.7	2.8
5494	K11F	0.3	2.2
5495	K11W	0.2	2.7
5505	V135A+R152Q	2.0	1.2
5506	V135+R152Q+N156D	1.5	4.1
5507	P93H+V135A	1.9	0.5
5508	P93H+R152Q	0.8	3.0
5509	P93H+R152Q+N156D	0.7	6.8
5510	P93H+N135A+R152Q	1.7	1.5
5511	P93H+N135G+R152Q	0.9	3.9

[0824]

[0825] 실시예 128

[0826] ATG-5534 주형의 부위 포화

[0827] ATG-5534(서열번호 978)의 다양한 위치에서 아미노산의 정체를 최적화하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다.

[0828] a) E.콜라이 배양액은 200ul LB + 암피실린 배지에 채취된 단일 콜로니로부터 96웰 플레이트의 웰로 시작하여 진탕하면서 37℃에서 20시간 동안 성장시켰다. 다음 날, 10ul의 배양액을 200ul의 LB+100ug/ml 암피실린+0.1% 람노스에 희석하여 유도 배양액을 제조하고 37℃에서 3시간 동안 성장시켰다. 유도된 배양액로부터 용해액을 다음과 같이 제조했다: 10ul의 세포를 190ul의 PLB 용해 완충액(0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5)으로 옮기고 5분 동안 인큐베이션했다. 50ul의 용해액을 2개의 검정 플레이트로 옮기고 6uM 또는 0.2uM(최종 3uM 또는 0.1uM)의 pep289와 함께 50ul의 PLB 검정 완충액 + 20uM 푸리마진을 첨가했다. 검정 플레이트를 5분 동안 인큐베이션한 후, 발광을 측정했다. Bmax 및 Kd 값은 각 돌연변이체에 대해 결정했다.

[0829] **표 16. LgBiT 돌연변이체 ATG-5810의 위치 44에서 부위 포화에 대해 계산된 Bmax 및 Kd**

ATG#	돌연변이체	Bmax	Kd
5654	M44V	**1.8**	**0.4**
5655	M44I	**4.3**	**0.13**
5676	M44K	0.03	19.4
5677	M44E	0.02	15.7
5678	M44A	0.4	2.1
5679	M44C	0.4	1.1
5680	M44W	0.4	0.1
5681	M44G	0.1	11.9
5682	M44H	0.4	2.5
5683	M44S	0.2	2.9
5684	M44Q	0.4	0.8
5685	M44R	0.001	0.0
5686	M44T	0.4	1.3
5687	M44Y	0.2	1.1
5688	M44L	0.9	0.8
5689	M44P	0.0	3.4
5690	M44F	0.8	1.0

[0830]

[0831] b) E. 콜라이 및 포유동물 세포에서의 비교

[0832] i) E. 콜라이(Kd 및 Bmax)

[0833] 2ml의 유도 배지(LB+100ug/ml AMP+0.1% 람노스)에 각 돌연변이체에 대한 밤샘 배양액 100ul를 접종했다. 세포를 튜브에서 37℃ 하에 3시간 동안 성장시켰다. 250ul의 세포를 5ml의 PLB 용해 완충액에 희석하고 실온에서 약 10분 동안 인큐베이션했다. PLB 용해 완충액(80ul) 중 20uM 푸리마진 20ml를 제조하고, 푸리마진 시약에 pep289의 3X 적정 시리즈(2ml에 50uM)(990ul에 5mM 샘플 10ul, 그 다음 700ul에 300ul, 3-희석 시리즈를 합함)를 제조했다. 50ul의 세포 용해액을 50ul의 pep289 적정액과 혼합하고, 실온에서 5분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+에서 발광을 판독했다.

[0834] ii) 포유동물 세포 발현

[0835] a) 형질감염 프로토콜: T-150 플라스크에서 융합성일 때까지 성장한 HeLa 세포(PKCα-HiBiT 클론)의 배지를 흡인하고, 세포를 10ml DPBS로 세척했다. (Life Technologies 14190). DPBS를 흡인하고 4ml의 TryPLE Express Trypsin(Life Technologies 12604)을 첨가했다. 세포를 37℃에서 2 내지 3분 동안 인큐베이션한 다음, 16ml의 성장 배지(DMEM Life Technologies 11995) + 10% FBS(VWR 89510-194)에 재현탁시켰다. 세포를 5분 동안 200RPM에서 회전시키고, 상청액을 흡인하고, 20ml의 DMEM+10% FBS를 첨가했다. 세포를 계수한 다음, ml당 1,000,000개 세포로 희석했다. 3mL의 DMEM + 10% FBS와 1mL의 세포를 6cm 접시에 플레이팅하고 24시간 동안 인큐베이션했다.

[0836] b) 형질감염 복합체: 테스트할 각 DNA 샘플에 대해 10ug의 DNA(1ug의 DNA 암호화 막 센서 및 9ug의 운반체 DNA)(Promega E4882)를 400ul의 OptiMem(Life Technologies 11058)과 합쳐서 혼합하고, 30ul의 FugeneHD 형질감염 시약(Promega E2311)을 첨가하고, 주변 온도에서 10분 동안 인큐베이션했다. 형질감염 복합체를 플레이팅된 세포에 첨가하고 24시간 동안 인큐베이션했다.

[0837] c) 세포 기반 발광 검정: 형질감염된 세포 HeLa 세포로부터 배지를 흡인한 후, 세포를 5ml DPBS로 세척했다. (Life Technologies 14190). DPBS를 흡인시키고 0.75ml의 TryPLE Express Trypsin(Life Technologies 12604)을 첨가했다. 세포를 37℃에서 2-3분 동안 인큐베이션한 다음, 4ml의 성장 배지(DMEM Life Technologies 11995) + 10% FBS(VWR 89510-194)에 재현탁시켰다. 100μl의 각 샘플을 흰색 96웰 검정 플레이트(Corning 3917)의 각 웰에 첨가했다. 각 샘플에 대해 총 30개 웰을 사용했고, 3줄에 줄마다 10개의 웰이 있다. 세포를 추가 16 내지 24시간 동안 인큐베이션했다.

[0838] 다음날 아침, 성장 배지를 흡인시키고 90μl의 CO_2 독립 배지(Life Technologies 18045) + 1.1x NanoGlo® 생세포 기질(Promega N2012)를 함유하는 10% FBS로 교체하고 10분 동안 인큐베이션하고 적정된 PMA 화합물 10μl를 각 웰에 첨가했다. (예를 들어, 도 225 내지 227 참조). 37℃로 설정된 GlomaxMulti+ 광도계에서 발광을 검출했고, 1시간 동안 동역학을 실행했다. 달리 명시되지 않는 한, 기록된 발광은 동역학 실행의 피크 높이이다.

[0839] 표 17. ATG-5534에 대해 정규화된 RLU, S/B, Bmax 및 Kd 값

		막 센서		*E.* 콜라이	
샘플	돌연변이	RLU	S/B	Bmax	Kd
ATG-5534	WT	1	4.5	1	1
ATG-5652	Y16F+Q20P+Q152H	0.3	5.2	1.7	2.3
ATG-5653	M106R+Y114F	0.6	3.8	2	1
ATG-5654	M44V	4.4	2.4	1.8	0.4
ATG-5655	M44I	5.2	2.1	4.3	0.13
ATG-5656	M106R	1	3.2	3.5	0.76
ATG-5657	M106T	0.7	3.6	2.2	0.77
ATG-5658	M106R	0.8	4.1	3.2	0.61
ATG-5659	M106K+K136E	0.7	4.4	3.1	1.58
ATG-5660	V36G	0.8	3.3	3.7	1.1
ATG-5661	M106L+I138K	0.6	4.2	3.7	0.68
ATG-5688	M44L	1.72	3.1	0.89	0.76
ATG-5690	M44F	0.24	3.5	0.79	0.98

[0840]

[0841] 실시예 129

[0842] 가닥 9 검출기 폴리펩타이드

[0843] LgTrip 폴리펩타이드의 N-말단에 가닥 10 서열을 배치하여 폴리펩타이드 작제물을 제조했다. 이 구성은 가닥 9 서열의 존재 하에 증가된 발광을 생성한다. 테스트되는 가닥 9 펩타이드(pep521 및 pep840)에 대한 검출 한계를 결정하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다.

[0844] a) pep521 및 pep840을 이용한 가닥 9 검출기 단백질

[0845] 각 가닥 9 검출기 단백질은 TBS + 0.01% BSA에 20nM로 희석했다. pep521 및 pep840의 3X 희석 시리즈는 20μM에서 시작하여 TBS + 0.01% BSA에 희석했다. 이반복으로 각 효소 희석액 50ul를 각 펩타이드 적정액 50ul와 합하고 사전 평형을 위해 진탕기에서 10분 동안 인큐베이션했다. Nano-Glo 생세포 기질(푸리마진; Promega; N205)를 TBS+0.01% BSA에 30배 희석하여 검정 완충액을 제조하고, 각 웰에 100ul를 첨가하고, 실온에서 5분 동안 인큐베이션한 다음, 발광을 GMM+에서 판독했다. 펩타이드가 함유되지 않은 샘플에서 배경 판독값을 얻었다.

[0846] 도 200은 3개의 가닥 9 검출기 단백질이 전부 521보다 pep840에 더 단단하게 결합되었음을 보여준다.

[0847] b) pep840을 이용한 가닥 9 검출기 단백질

[0848] 각 가닥 9 검출기 단백질은 TBS + 0.01% BSA에서 200nM로 희석했다. pep840의 3X 희석 시리즈는 0.5uM에서 시작하여 TBS + 0.01% BSA에 희석했다. 50ul의 각 효소 희석액을 4반복으로 각 펩타이드 적정액 50ul와 합하고 사전 평형을 위해 진탕기에서 10분 동안 인큐베이션했다. Nano-Glo 생세포 기질(푸리마진; Promega; N205)을 TBS+0.01% BSA에 30배 희석하여 검정 완충액을 제조하고, 각 웰에 100ul를 첨가하고, 실온에서 5분 동안 인큐베이션한 다음, 발광을 GMM+에서 판독했다. 펩타이드가 함유되지 않은 샘플에서 배경 판독값을 얻었다.

[0849] 도 20에서, 왼쪽 패널은 50nM의 3개의 가닥 9 검출기 작제물의 존재하에 가닥 9 펩타이드 840의 적정을 보여준다. 오른쪽 패널은 각 가닥 9 검출기에 대한 배경(펩타이드 840 없음)과 각 가닥 9 검출기에 대해 0.1nM 펩타이드 840에서 신호 대 배경 비율을 보여준다.

[0850] 실시예 130

[0851] 링커 테스트 시리즈

[0852] a) 원형 치환된 가닥 9 검출기 변이체의 밤샘 배양액을 LB + 0.1% 람노스 + 100ug/ml 암피실린에서 1:20(3ml에 150ul)으로 희석하고, 37℃에서 4시간 동안 성장시킨 다음, PLB 용해 완충액(0.3X PLB+25mM HEPES pH 7.5)(PLB 용해 완충액 4.5ml에 용해액 500ul)에 용해시켰다. 검정을 위해, 용해액을 TBS + 0.01% BSA에 1:100으로 희석했다. 10nM에서 시작하여 pep840(가닥 9)의 3배 희석 시리즈를 제조했다. 50ul의 각 희석 용해액을 50ul의 펩타이드 적정액과 합하고 600rpm으로 설정된 진탕기에서 실온에서 20분 동안 인큐베이션했다. 100ul Nano-Glo® 완충액 + 50uM 푸리마진을 각 웰에 첨가하고 발광을 GMM+에서 판독했다. 테스트된 각 작제물에 사용된 링커는 ATG-4992, 8GS; ATG-5485, 5GS; ATG-5486, 6GS; ATG-5487, 7GS; ATG-5488, 9GS; ATG-5489, 10GS; 및 ATG-5490,

11GS였다.

[0853] 도 202는 5AA 링커를 갖는 ATG-5485를 제외한 각 클론이 ATG-4992와 유사한 발광을 생성하였음을 보여준다. 실험은 가닥 10과 LgTrip 사이의 링커 길이가 가닥 9 서열의 검출에 유의미한 역할을 하지 않았음을 입증한다.

[0854] b) 8GS 링커(ATG-4992) 대 11GS(ATG-5490) 링커

[0855] ATG-4992 및 ATG-5490 단백질은 MagneHis 정제 시스템을 사용하여 정제했다. (Promega). 4992 및 5490에 대한 정제된 단백질은 CO_2 독립 배지 + 10% FBS에서 100nM로 희석했다. 10nM에서 시작하여 pep840의 3배 연속 희석액은 Nano-Glo® 완충액 + 50uM 푸리마진(Promega N113)에서 제조했다. 50ul의 각 효소 희석액을 50ul의 펩타이드 적정액과 함께 4반복으로 합했다. GMM+ 광도계에서 시간 경과에 따라 발광을 측정했다.

[0856] 도 203은 플로팅된 데이터가 50분 동역학 판독값에서 나온 것이며 더 긴 링커를 갖는 5490이 4992에 비해 2배 더 큰 발광을 제공했음을 보여준다.

[0857] **실시예 131**

[0858] **ATG-4992 및 ATG-5490 변이체의 Kd 결정**

[0859] 각 변이체의 밤샘 배양액은 LB+100ug/ml 암피실린에서 제조했다. 다음 날, 배양액은 LB + 0.1% 람노스 + 100 ug/ml 암피실린에 1:20(3ml에 150ul)으로 희석했다. 배양액을 37℃에서 4시간 동안 성장시킨 다음, PLB 용해 완충액(0.3X PLB(Promega) + 25mM HEPES pH 7.5)으로 용해시켰다(PLB 용해 완충액 4.5ml에 용해액 500ul). 검정을 위해, 용해액을 TBS + 0.01% BSA에 1:100으로 희석했다. 40uM에서 시작하는 가닥 9(pep840)의 3X 희석 시리즈를 제조했다. 50ul의 적정 시리즈는 각각 희석된 용해액 50ul와 합하고, 600rpm으로 설정된 궤도 진탕기에서 RT에서 20분 동안 인큐베이션하고, 100ul의 Nano-Glo® 완충액 + 50uM 푸리마진(Promega; N113)을 첨가하고, GMM+에서 발광을 판독했다. 결과는 도 204에 도시되어 있다.

[0860] **실시예 132**

[0861] **ATG-4992 및 ATG-5490 변이체의 비교**

[0862] ATG-4992 및 ATG-5490 변이체 단백질은 MagneHis 정제 시스템을 사용하여 정제했다.(Promega). 그 다음, 정제된 단백질을 CO_2 독립 배지 + 10% FBS에 100nM로 희석했다. 2nM에서 시작하여 pep840의 3배 연속 희석액을 Nano-Glo® 완충액 + 50uM 푸리마진(Promega N113)에서 제조했다. 50ul의 각 효소 희석액을 50ul의 펩타이드 적정액과 3반복으로 합했다. GMM+ 광도계에서 5분마다 발광을 측정했다. 결과는 60분 시점부터 데이터가 플로팅된 도 205에 도시되며, 변이체 5515 및 5517이 더 낮은 계산된 Kd 값을 갖고 있음을 보여주고(실시예 131), pep840과 쌍을 이룰 때 더 높은 RLU 신호 대 배경 값을 보여준다.

[0863] **실시예 133**

[0864] **ATG-4166 변이체 스크리닝**

[0865] **표 18. 상이한 골격에서의 LgBiT 서열. (단백질 정제 또는 센서 융합체를 위한 C-말단 His 태그(pH 도메인-GSSG-HaloTag-GSSG-LgBiT 돌연변이체).**

[0866]

pF1A (정제를 위한 His 태그)	등가 서열 (센서 골격)	LgBiT 와 비교한 서열
ATG-2623	LgBiT	LgBiT
ATG-4166	ATG-5333	LgBiT+E11K+I44M+N135V+L150S
ATG-5810	ATG-5655	LgBiT+E11K+I44M+L150S+P93H+V135A+R152Q
ATG-5819	ATG-5655	LgBiT+E11K+L150S+P93H+N135A+R152Q
ATG-5820	ATG-5654	LgBiT+E11K+I44V+L150S+P93H+N135A+R152Q
ATG-5821	ATG-5690	LgBiT+E11K+I44F+L150S+P93H+N135A+R152Q
ATG-5822	ATG-5688	LgBiT+E11K+I44L+L150S+P93H+N135A+R152Q

[0867] i) Bmax 및 Kd 결정

[0868] ATG-4166 변이체 단백질은 MagneHis 정제 시스템(Promega)을 사용하여 정제했다. 이어서 정제된 단백질을 TBS + 0.01% BSA에서 0.2nM로 희석했다. pep289(VS-HiBiT)의 3배 연속 희석액은 400nM에서 시작하는 하나의 시리즈와 20uM에서 시작하는 다른 시리즈로서 TBS+0.01% 터지톨에서 제조했다. 50ul의 각 효소 희석액(0.2nM)을 50ul의 펩타이드 적정액과 합하고 10분 동안 진탕기에서 인큐베이션했다. TBS + 0.01% 터지톨에 250배 희석된 푸리마진(N113) 100ul를 첨가하고 샘플을 다시 5분 동안 진탕기에 두었다. 발광은 GMM+ 광도계에서 측정했다. Bmax 및 Kd를 계산했고, 그 결과를 도 206에 제시했다.

[0869] ii) 다양한 pH에서의 활성

[0870] ATG-4166 변이체 단백질을 TBS + 0.01% BSA에서 0.2nM로 희석했다. 각 변이체 단백질 샘플에 20uM pep289(VS-HiBiT)를 첨가하고 실온에서 20분 동안 인큐베이션한다. 990ul의 각 pH 완충액을 심부 웰 플레이트의 웰에 첨가했다. 10ul의 푸리마진(N113)을 각 웰에 첨가하고, 50ul의 각 변이 단백질/펩타이드 샘플을 각 웰에 첨가했다. 플레이트를 실온에서 12분 동안 인큐베이션하고, GMM+ 광도계에서 발광을 측정했다. 활성을 계산했고, 그 결과를 도 207에 나타냈다.

[0871] pH 완충액 시리즈 제조: 이하 표에 열거된 성분을 400ml의 물에 혼합했다. 30ml의 완충액을 12개의 50ml 튜브에 첨가하고 NaOH 또는 HCl을 사용하여 필요한 pH를 생성했다.

[0872] **표 19. 범용 pH 완충액을 위한 제형**

[0873]

성분	스톡	양	단위	농도 (400ml)
구연산 나트륨	분말	5.88	g	50mM
MES 수화물	분말	3.9	g	50mM
PIPES	분말	6.05	g	50mM
HPES	1M	20	ml	50mM
TAPS	분말	4.87	g	50mM
터지톨	100%	1	ml	0.25
Mazu	100%	0.1	ml	0.025
ATT	분말	57	mg	1mM

[0874] **실시예 134**

[0875] **ATG-5823, ATG-5824 및 ATG-5825 변이체 스크리닝**

[0876] 변이체 단백질(ATG-5823, ATG-5824 및 ATG-5825)을 Magne His 정제 시스템(Promega)을 사용하여 정제했다. ATG-5146은 Nickel Sepharose 컬럼이 있는 AKTA를 사용하여 정제했다. 정제된 단백질은 먼저 TBS + 0.01% BSA에 200nM로 희석한 다음, TBS + 0.01% BSA에 0.2nM로 추가로 희석했다. pep263의 3배 희석 시리즈는 TBS + 0.01% BSA + 0.02% 터지톨에서 100nM부터 시작하여 제조했다. 50ul의 각 효소를 50ul의 펩타이드 희석 시리즈와 합했다. 샘플을 궤도 진탕기(600RPM)에서 10분 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 100ul의 LCS(N205; Promega)를 TBS + 0.01% BSA에 1:30으로 희석하고 각 샘플에 첨가했다. 샘플을 실온에서 3분 동안 인큐베이션한 다음, GloMaxMulti+에서 발광을 측정했다. Bmax 및 Kd를 계산했고, 도 208에 도시된 결과는 이러한 변이체에 대해 유사한 Bmax 및 Kd를 보여준다.

[0877] **실시예 135**

[0878] **ATG-5826 및 ATG-5827 변이체 스크리닝**

[0879] i. pep86

[0880] 변이체 단백질(ATG-5826 및 ATG-5827)은 MagneHis 정제 시스템(Promega V8500)을 사용하여 정제했다. 정제된 단백질을 먼저 TBS + 0.01% BSA에서 200nM로 희석한 다음, TBS + 0.01% BSA에 0.2nM로 추가로 희석했다. 1uM 및 100nM에서 시작하여 TBS + 0.01% BSA + 0.02% 터지톨에 pep86의 2가지 2배 적정 시리즈를 제조했다. 50ul의 ATG-5826 및 ATG-5827을 1uM에서 시작하는 50ul의 펩타이드 희석 시리즈와 합했다. 50ul의 LgBiT 단백질(Promega; N401C)을 100nM에서 시작하는 펩타이드 적정 시리즈와 합했다. 샘플을 궤도 진탕기(600RPM)에서 10분

동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후 100ul의 LCS(N205; Promega)를 TBS + 0.01% BSA에 1:30으로 희석하고 각 샘플에 첨가했다. 샘플을 실온에서 3분 동안 인큐베이션한 다음, GloMaxMulti+에서 발광을 측정했다. Bmax 및 Kd를 계산하였고, 도 209에 도시된 결과는 이들 변이체에 대해 유사한 Bmax 및 Kd를 보여준다. 가닥 9에 대한 760 서열을 갖는 클론이 유의미하게 더 높은 Kd를 보여주었다. 이것은 760 서열을 함유하는 이들 2개와 같은 변이체가 더 높은 Kd 값을 갖는다는 것을 보여준다.

[0881] ii. pep114

[0882] 변이체 단백질(ATG-5826 및 ATG-5827)은 MageHis 정제 시스템(Promega V8500)을 사용하여 정제했다. 정제된 단백질은 먼저 TBS + 0.01% BSA에 200nM로 희석하고, 그 다음 TBS + 0.01% BSA에 0.2nM로 추가로 희석했다. 1mM에서 시작하는 pep114의 2가지 2배 적정 시리즈를 TBS + 0.01% BSA + 0.02% 터지톨에 제조했다. 50ul의 ATG-5826, ATG-5827 및 LgBiT 단백질(Promega N401C)은 펩타이드 적정 시리즈와 합했다. 샘플을 궤도 진탕기(600RPM)에서 30분 동안 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 100ul의 LCS(N205 Promega)를 TBS + 0.01% BSA에 1:30으로 희석하고 각 샘플에 첨가했다. 샘플을 실온에서 3분 동안 인큐베이션한 다음, GloMaxMulti+에서 발광을 측정했다. Bmax 및 Kd를 계산했고, 도 210에 도시된 결과는 pep86과 비교되는 Bmax 값에 대한 유사한 경향을 보여준다(ATG-5826>LgBiT>ATG-5827). ATG-5826과 ATG-5827은 둘 모두 LgBiT/pep114에 비해 약간 낮은 계산된 Kd 값을 갖지만, LgBiT/HiBiT(pep86)에 비해서는 유의적으로 높은 Kd 값을 갖는다.

[0883] **실시예 136**

[0884] **ATG-5823, ATG-5824, ATG-5825, ATG-5826 및 ATG-5827 변이체의 SDS-PAGE**

[0885] 각 변이체 단백질은 TBS+1X SDS 로딩 염료에서 0.1ug/ml로 희석했다. 샘플은 70℃로 5분 동안 가열한 다음, 3ul(0.3ug)를 SDS PAGE 겔(BioRad Criterion)에 로딩했다. 결과는 도 211에 도시된다.

[0886] **실시예 137**

[0887] **3가지 표지화 방법을 사용한 스파이크-인 항체 적정:**

[0888] **NanoTrip, 설프하이드릴-Trip 표지화 및 NHS-CA-HaloTag-Trip 표지화**

[0889] 도 212는 각 표지화 방법의 증거를 제공한다.

[0890] i) NanoTrip-유전자 융합

[0891] 4ug/mL에서 시작하는 2배 항체 적정은 "무 항체" 대조군으로서 24번째 웰을 놔둔 채, PBS+0.01% BSA 또는 PBS+20% 인간 혈청에서 제조했다. (동량의 Sino 항체 D1-D5를 풀링함). 각각의 항체 적정액 50ul를 흰색 검정 플레이트의 웰에 3반복으로 첨가했다. 각 가닥 9 및 10 단백질 및 2μM의 LgTrip과 함께 각 조합에 대한 마스터 혼합물을 제조했다. ATG-5547 및 ATG-5546에 대해서는 125ng/ml을 사용했고, ATG-5541에 대해서는 500ng/ml을 사용했다. 각 조합(ATG-5546+ATG-5541 또는 ATG5547+ATG-5541)에 대한 마스터 혼합물 50ul를 항체 적정액에 첨가하고 실온에서 60분 동안 인큐베이션했다. NanoGlo® 생세포 기질(N205)을 PBS + 0.01% BSA에 1:30으로 희석하여 검출 시약을 만들고 각 샘플에 100ul를 첨가했다. 플레이트를 3분 동안 인큐베이션한 다음, GloMax Discover에서 발광을 측정했다. RLU 판독값을 "무 항체" 대조군으로 나누어 신호/배경 판독값을 얻었다.

[0892] ii) 설프하이드릴-Trip 및 NHS-CA-HaloTag-Trip 표지화

[0893] 도 214는 3가지 다른 NanoTrip 검출 방법이 SARS-COV/COV2 항체를 검출할 수 있음을 보여준다.

[0894] **Sino 생물학적제제(SARS-CoV/SARS-CoV2 스파이크) 항체:**

[0895]

D1	40150-D001	HA14MA0604
D2	40150-D002	HA14FE2802
D3	40150-D003	HA14FE2803
D4	40150-D004	MA14AP0203
D5	40150-D005	HA14FE2502

[0896] 약 50ul의 0.01% PBSA에 제조된 2X RBD 시약 + 2X LgTrip을, 플레이팅된 96웰 검정의 웰에 첨가했다. NHS-CA-HaloTag-Trip 표지화를 위해, RBD 시약은 8ng/ml RBD-HaloTag-HiBiT + 16ng/ml RBD-HaloTag-SmTrip9(pep840) + 1uM LgTrip ATG-5146의 최종 농도/웰로 제조했다. 설프하이드릴-Trip 표지화를 위해, RBD 시약은 15ng/ml

RBD-HiBiT + 15ng/ml 설포SE-PEG6-RBD-SmTrip9(pep840)-PSA(도 213) + 1uM LgTrip ATG-5146의 최종 농도/웰로서 제조했다. 0.01% PBSA 또는 0.01% PBSA에 희석된 20% 혈청에 제조된 2X 풀링된 항체 50ul를 각 샘플에 첨가하고 45분 동안 인큐베이션했다. 20uM NanoGlo® 생세포 기질은 0.01% PBSA에서 제조하고, 각 웰에 100ul를 첨가하고, 광도계에서 전체 발광을 판독했다.

[0897] **실시예 138**

[0898] **SARS-CoV-2 뉴클레오캡시드 적정**

[0899] 항-뉴클레오캡시드 Ab 클론 9547(Meridian Biosciences) 및 항-뉴클레오캡시드 Ab 클론 9548(Meridian Biosciences)은 각각 HaloTag-SmTrip9(pep840) 및 HaloTag-VSHiBiT로 표지화했다. 25ul/웰의 Ab + LgTrip ATG-5146의 4x 칵테일을 비결합 표면 고체 흰색 96웰 미세역가 플레이트(Costar 3600)의 웰에 30ng/ml Ab-SmTrip9 + 60ng/ml Ab-HiBiT + 1uM LgTrip ATG-5146의 최종 농도/웰로 첨가했다. 재조합 뉴클레오캡시드 단백질(Meridian Biosciences Cat # 9560)의 4x 용액 25ul/웰을 각 웰에 첨가한 다음, 10uM 기질의 최종 농도/웰을 위해 NanoGlo® 생세포 기질의 2x 용액 50ul/웰을 첨가했다. 플레이트를 15분 동안 인큐베이션하고 GlowMax 광도계에서 총 발광을 측정했다.

[0900] 도 215는 삼원 NanoLuc 표지된 항체가 SARS-CoV-2 뉴클레오캡시드 단백질을 검출한다는 것을 입증한다.

[0901] **실시예 139**

[0902] **비인두 면봉 샘플 중 SARS-CoV-2 뉴클레오캡시드 단백질에 대한 현장 진단 면봉**

[0903] 120ng/ml 항뉴클레오캡시드 항체 HaloTag-SmTrip9, 240ng/ml 항뉴클레오캡시드 항체 HaloTag-HiBiT, 4uM LgTrip ATG-5146, 에탄올 중 40uM 푸리마진, 1.2mM 아조-티오티민(ATT), 1.2mM 아스코르브산, 0.6% 풀루란 w/v, 4.8mM HEPES 완충액 pH 8.0, 21.6mM 글리신, 4.8mM 히스티딘, 6mg/ml 수크로스 및 0.0024% 폴리소르베이트 80을 함유하는 스톡 용액을 생성했다. 100ul의 스톡 용액을 플라스틱 면봉 재킷에 분배하고 4.0℃로 미리 설정된 선반을 갖는 동결건조기(Virtis Genesis 12EL)에 로딩했다. 시스템을 배기시킨 후, -25℃와 +25℃의 선반 온도 사이에서 동결건조 공정을 수행했다. 얼음 승화 단계를 8시간 지속했고 결합수 탈착 단계를 16시간 지속했다. 동결건조 공정이 끝나면, 면봉에 N° 를 다시 채우고 두 번째 플라스틱 면봉 재킷을 수동으로 삽입하여 밀봉했다.

[0904] 동결건조된 검정 시약을 함유하는 면봉은 그 다음 비인두 면봉 샘플 100ul + 0.01% BSA를 함유하는 PBS 300ul로 재수화시켰다. 총 발광은 수동식 광도계(Prom4ega)에서 15분, 30분, 45분 및 60분째에 측정하고, 플로팅했다.

[0905] 도 216은 음성으로 확인된 3개의 PCR(NS46, NS47 및 NS52) 및 양성 샘플로 확인된 3개의 PCR(PS46, PS49 및 PS56)의 결과를 보여준다.

[0906] **실시예 140**

[0907] **플루오로-Fz가 포함된 단량체 NanoBiT**

[0908] 테스트되는 각 효소는 TBS + 0.01% BSA에 희석했다. 푸리마진(N205) 또는 JRW-1677을 이용한 적정 시리즈는 TBS(20uM에서 시작) 또는 NanoGlo® 완충액(25uM에서 시작; Promega N112)으로 만들었다. 각 기질을 TBS+0.01% BSA 또는 NanoGlo® 완충액으로 연속 희석했다. 각 효소 희석액 50ul를 각 기질 적정액 50ul와 합했다. 플레이트를 3분 동안 인큐베이션한 다음, GMM+ 광도계에서 발광을 측정했다. GraphPad Prism을 사용하여 Michaelis-Menten 최소 자승법을 사용하여 비선형 회귀를 생성했다.

[0909] 도 217은 푸리마진 및 JRW-1667에 대한 동역학 매개변수(Vmax 및 Km)를 제공한다. NanoLuc(ATG-462)은 TBS를 기질 희석에 사용할 때 단량체성 NanoBiT 작제물에 비해 푸리마진 및 JRW-1667 둘 모두에 의해 더 높은 RLU 값을 생성했다(약 10 내지 20배). NanoLuc 및 단량체성 작제물은 푸리마진/NanoGlo® 완충액에서 유사한 RLU 값을 보였지만, NanoLuc만은 JRW-1667에 의해 개선된 발광을 보여주었다. 단량체성 NanoBiT 작제물은 푸리마진 및 JRW-1667 둘 모두에 의해 더 낮은 RLU 값을 보여주었지만, RLU 값은 두 완충액 및 두 기질에 대해 유사했다.

[0910] Km 값은 NanoGlo와 비교하여 TBS+0.01% BSA에서 더 낮았지만, 일반적으로 Km 값은 테스트된 모든 조건에 대해 더 낮은 계산된 Km을 보여주는 ATG-3562(단량체 LgBiT-SmBiT)를 제외하고 각 조건에 대해 유사했다.

[0911] **실시예 141**

[0912] **포유동물 세포 발현 및 형광 이미지화**

[0913] *형질감염 프로토콜*: 세포 제조: T-75 플라스크에서 융합성일 때까지 성장시킨 HeLa 세포로부터 배지를 흡인시키고, 10ml DPBS(Life Technologies 14190)로 세포를 세척했다. DPBS를 흡인시키고 TryPLE Express Trypsin(Life Technologies 12604) 2ml를 첨가했다. 37℃에서 2-3분 동안 세포를 인큐베이션한 다음, 8ml의 성장 배지(DMEM Life Technologies 11995) + 10% FBS(VWR 89510-194)에 세포를 재현탁시켰다. 5분 동안 200RPM에서 세포를 회전시켰다. 상청액을 흡인시키고, 10ml의 DMEM+10% FBS를 첨가했다. 세포를 계수한 다음, ml당 100,000개 세포로 희석했다. 6웰 플레이트의 각 웰에 3mL의 세포를 플레이팅했다. 24시간 동안 세포를 인큐베이션했다.

[0914] *형질감염 복합체*: 테스트되는 각 DNA 샘플을 위해, 2.5μg의 DNA(0.25μg의 DNA 암호화 센서 및 2.25μg의 운반체 DNA)(Promega E4882)와 100ul의 OptiMem(Life Technologies 11058)을 조합하여 혼합했다. 다음으로, Fugene HD 형질감염 시약(Promega E2311) 7.5μl를 첨가하고 형질감염 복합체를 주위 온도에서 10분 동안 인큐베이션했다. 플레이팅된 세포를 함유하는 각 웰에 형질감염 복합체를 첨가했다. 24시간 동안 세포를 인큐베이션했다.

[0915] *형광 이미지화*: 형질감염된 세포를 8웰 챔버 슬라이드(MatTek 유리 바닥)에 재플레이팅했다. 형질감염된 세포 HeLa 세포로부터 배지를 흡인시키고 3ml DPBS로 세포를 세척했다. (Life Technologies 14190). DPBS를 흡입시키고 TryPLE Express Trypsin(Life Technologies 12604) 0.5ml를 첨가했다. 37℃에서 2-3분 동안 세포를 인큐베이션한 다음, 3ml의 성장 배지(DMEM Life Technologies 11995) + 10% FBS(VWR 89510-194)에 세포를 재현탁시켰다. 세포를 계수한 다음, mL당 50,000개 세포로 희석했다. 각 웰당 500μl를 플레이팅했다. BacMam 형질도입에 의해 전달되는 세포 마커를 위해 플레이팅 3시간 후, 10%(v/v)의 CellLight 원형질막-GFP(Thermo Fisher C10607) 또는 CellLight 골지-GFP(Thermo Fisher C10592) 또는 CellLight 리소좀-GFP(Thermo Fisher C10507)를 첨가한다. 추가 16 내지 24시간 동안 세포를 인큐베이션했다.

[0916] 다음날 아침, 성장 배지를 흡인시키고 400μl의 FluoroBrite DMEM+10%FBS(Life Technologies A1896701)+10% FBS로 교체했다. FluoroBrite DMEM+10%FBS에 Janelia Fluor 549 HaloTag(Promega GA1110)의 5X 희석액을 제조하고, 각 웰에 100μl를 첨가한다. 30분 동안 인큐베이션했다. 500μl FluoroBrite DMEM+10%FBS로 30분 동안 세포를 세척했다. 세포를 적절한 세포 마커로 염색했다. 염색 절차는 제조업체의 권고에 따랐다. 미토콘드리아는 MitoTracker Green FM(Thermo Fisher M7514)으로 염색했다. 소포체는 ER-Tracker Red(Thermo Fisher E34250)를 이용하여 염색한다. 세포는 핵 프로브 NucBlue Live ReadyProbes 시약(Thermo Fisher R37605)으로 대조염색한다. C2 레이저 스캐닝 공초점 현미경(Nikon)으로 세포를 이미지화한다.

[0917] 결과는 도 218 내지 224에 이미지로 제시되어 있다.

[0918] **실시예 142**

[0919] **포유동물 세포 발현 및 발광 검정**

[0920] *형질감염 프로토콜*: 세포 제조: T-150 플라스크에서 융합성일 때까지 성장시키고 10ml DPBS(Life Technologies 14190)로 세포를 세척한 HeLa 세포(PKCα-HiBiT 클론)로부터 배지를 흡인시켰다. DPBS를 흡인시키고 TryPLE Express Trypsin(Life Technologies 12604) 4ml를 첨가했다. 37℃에서 2-3분 동안 세포를 인큐베이션한 다음, 16ml의 성장 배지(DMEM Life Technologies 11995) + 10% FBS(VWR 89510-194)에 세포를 재현탁시켰다. 5분 동안 200RPM에서 세포를 회전시켰다. 상청액을 흡인시키고, 20ml의 DMEM+10% FBS를 첨가했다. 세포를 계수한 다음, ml당 1,000,000개 세포로 희석했다. 6cm 접시에 세포 1mL와 DMEM+10%FBS 3mL을 플레이팅했다. 24시간 동안 세포를 인큐베이션했다.

[0921] *형질감염 복합체*: 테스트되는 각 DNA 샘플을 위해, 10μg의 DNA(1μg의 DNA 암호화 막 센서 및 9μg의 운반체 DNA)(Promega E4882)와 400ul의 OptiMem(Life Technologies 11058)을 조합하여 혼합했다. 다음으로, FugeneHD 형질감염 시약(Promega E2311) 30μl를 첨가하고 형질감염 복합체를 주위 온도에서 10분 동안 인큐베이션했다. 플레이팅된 세포를 함유하는 6cm 접시에 형질감염 복합체를 첨가했다. 24시간 동안 세포를 인큐베이션했다.

[0922] *세포 기반 발광 검정*: 형질감염된 세포를 96웰 검정 플레이트에 재플레이팅했다. 6cm 접시에서 형질감염된 세포 HeLa 세포로부터 배지를 흡인시키고 5ml DPBS(Life Technologies 14190)로 세포를 세척했다. DPBS를 흡인시키고 TryPLE Express Trypsin(Life Technologies 12604) 0.75ml를 첨가했다. 37℃에서 2-3분 동안 세포를 인큐베이션한 다음, 4ml의 성장 배지(DMEM Life Technologies 11995) + 10% FBS(VWR 89510-194)에 세포를 재현탁시켰다. 흰색 96웰 검정 플레이트의 30개 웰에 각 샘플 100μl를 플레이팅했다. 추가 16 내지 24시간 동안 세포를 인큐베이션했다.

[0923] 다음날 아침, 성장 배지를 흡인시키고 90μl의 CO2 독립 배지(Life Technologies 18045)+1.1X NanoGlo 생세포

기질(Promega N2012)을 함유하는 10% FBS로 교체했다. 10분 동안 인큐베이션했다. 각 웰에 적정된 PMA 화합물 10μl를 첨가했다. (최종 PMA 농도는 그래프에 제시됨). 37℃로 설정된 GlomaxMulti+ 광도계에 플레이트를 놓고, 1시간 동안 동역학을 실행했다. 다른 언급이 없는 한, 기록된 발광은 동역학 실행의 피크 높이이다.

[0924] 결과는 도 225 내지 227에 도시된다.

[0925] **실시예 143**

[0926] **LgTrip 3546 최적화**

[0927] 하기 표 20에 나타낸 바와 같이, LgTrip 3546(서열번호 51)의 다양한 위치에서 아미노산의 정체를 최적화하기 위해 본원의 실시양태의 개발 동안 실험을 수행했다. 각각의 샘플에 대해 E. 콜라이 배양액(200μl)을 제조하고, LB 배지 + 100μg/ml 암피실린에서 37℃에서 밤새 성장시켰다. 그 다음, 배양액을 유도 배지(LB+암피실린+0.1% 람노스)에 20X 농도(200μl에 10μl)로 4반복으로 희석했다. 샘플은 37℃에서 3시간 동안 성장시켰다. 그 다음, 샘플을 0.3X PLB + 25mM HEPES pH 7.5 + 0.001U/ml DNase로 용해시켰다(용해 완충액 250μl에 세포 10μl). 그 다음. 50μl의 용해액을 50μl의 NanoGlo® 완충액 + 50μM 푸리마진 + 50nM의 디펩타이드 788(서열번호 51)과 조합했다. 샘플은 BMG Clariostar 광도계에서 측정했다. RLU 값은 LgTrip 3546(서열번호 51)에 대해 정규화했다.

[0928] **표 20. LgTrip 3546 최적화를 위한 아미노산 치환**

```
01       10         20         30         40         50         60         70
||        |          |          |          |          |          |          |
VFTLDDFVGDW EQTAAYNLDQ VLEQGGVSSL LQNLAVSVTP IMRIVRSGEN ALKIDIHVII PYEGLSADQM

71      80         90        100        110        120        130        140
|        |          |          |          |          |          |          |
AQIEEVFKVV YPVDDHHFKV ILPYGTLVID GVTPNKLNYF GRPYEGIAVF DGKKITTTGT LWNGNKIIDE

141  146
|    |
RLITPD
```

[0929]

아미노산 치환	3546 대비 배수 개선
V0D	1.90
T13E	2.62
S28P	2.12
S29G	1.83
S29P	2.02
L30F	1.66
L30T	1.65
L30Y	1.95
T39K	1.81
K53S	1.58
Y62N	1.46
G64E	1.88
Y81E	1.97
H86D	2.52
H87N	1.83
K89E	1.89
Y94I	2.18
L97V	1.85
I99A	1.60
I99L	1.49
I99M	1.57
V102E	1.85
R112H	2.37
E115D	2.38
I117Q	2.06
I117T	1.76
V119A	1.66
V119D	1.72
V119E	1.62
V119G	1.81
V119N	1.89
K123E	1.95
K123G	1.57
W132P	1.96
L142C	1.93
T144D	1.81
P145D	1.48

[0930]

[0931] **서열**

[0932] 하기 폴리펩타이드 서열은 각각 N-말단 메티오닌 잔기 또는 상응하는 ATG 코돈을 포함하며; N-말단 메티오닌 잔기 또는 상응하는 ATG 코돈이 결여된 폴리펩타이드 서열은 또한 본원의 범위 내에 있고 참고로 본원에 포함된다.

[0933] 하기 펩타이드 서열(및 표 1의 펩타이드 서열)에는 각각 N-말단 메티오닌 잔기가 결여되어 있고; N-말단 메티오닌 잔기를 포함하는 펩타이드 서열 역시 본원의 범위 내에 있으며, 본원에 참고로 포함된다.

[0934] 본원에 기재된 일부 실시양태는 표 1 내의 His-태그화된(또는 His-태그화되지 않은) 서열을 언급하며; 표 1에 나타나거나 열거되지 않은 서열의 비-His-태그화된(또는 His-태그화된) 버전을 활용하는 대안적 실시양태는 본원의 범위에 속하는 것이다.

[0935] 표 1. 예시적인 펩타이드, 디펩타이드 및 폴리펩타이드 서열.

서열 번호	명칭	서열
1	WT OgLuc	MFTLADFVGDWQQTAGYNQDQVLEQGGLSSLFQALGV SVTPIQKVVLSGENGLKADIHVIIPYEGLSGFQMGLIEMIF KVVYPVDDHHFKIILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYPGI AVFDGKQITVTGTLWNGNKIYDERLINPDGSLLFRVTIN GVTGWRLCENILA
2	WT OgLuc	atggtgtttaccttggcagatttcgttggagactggcaacagacagctggatacaaccaag atcaagtgttagaacaaggaggattgtctagtctgttccaagccctgggagtgtcagtcac cccaatccagaaagttgtgctgtctggggagaatgggttaaaagctgatattcatgtcatca tcccttacgagggactcagtggttttcaaatgggtctgattgaaatgatcttcaaagttgttta cccagtggatgatcatcatttcaagattattctccattatggtacactcgttattgacggtgtg acaccaaacatgattgactactttggacgcccttaccctggaattgctgtgtttgacggcaa gcagatcacagttactggaactctgtggaacggcaacaagatctatgatgagcgcctgat caacccagatggttcactcctcttccgcgttactatcaatggagtcaccggatggcgccttt gcgagaacattcttgcc
3	NanoLuc	MKHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQ GGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLS GDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPN MIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINP DGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAV
4	NanoLuc	atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttgg ggactggcgacagacagccggctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtg tccagtttgtttcagaatctcggggtgtccgtaactccgatccaaaggattgtcctgagcgg tgaaaatgggctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcggcga ccaaatgggccagatcgaaaaaatttttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcacttta aggtgatcctgcactatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgatcgact atttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacag gaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcaaccccgacggctcc ctgctgttccgagtaaccatcaacggagtgaccggctggcggctgtgcgaacgcattctg gcggtt
5	WT OgLuc Lg	MFTLADFVGDWQQTAGYNQDQVLEQGGLSSLFQALGV SVTPIQKVVLSGENGLKADIHVIIPYEGLSGFQMGLIEMIF KVVYPVDDHHFKIILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYPGI AVFDGKQITVTGTLWNGNKIYDERLINPD
6	WT OgLuc β9	GSLLFRVTIN
7	WT OgLuc β10	GVTGWRLCENILA
8	WT NanoLuc Lg	MVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLG VSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIF KVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEG IAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPD
9	WT NanoLuc β9	GSLLFRVTINV

[0936]

10	WT NanoLuc β10	GVTGWRLCERILA
11	LgBit	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYE GIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTI NSHHHHHH
12	LgBit	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtca tcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaagg tggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcat caccatcaccac
13	SmBit	VTGYRLFEEIL
14	SmBit	gtgaccggctaccggctgttcgaggagattctg
15	HiBit	VSGWRLFKKIS
16	HiBit	gtgagcggctggcggctgttcaagaagattagc
17	LgTrip 2098	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYE GIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPD
18	LgTrip 2098	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgCcctgaagatcgacatccatgtca tcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaagg tggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcaccccgac
19	LgTrip 3092 His	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPD
20	LgTrip 3092 His	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcaccccgac

[0937]

[0938]

21	LgTrip 3092	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYE GIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPD
22	LgTrip 3092	atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcat catcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggt ggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgac
23	SmTrip9	GSMLFRVTINS
24	SmTrip9	ggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagc
25	SmHiTrip10	VSGWRLFKKIS
26	SmHiTrip10	gtgagcggctggcggctgttcaagaagattagc
27	5P-B9	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLFQNLA VSVTPIQRIVLSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEKIF KVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMINYFGRPYEG IAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPD
28	5P-B9	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgtttcagaatctcgccgtgtccgtaac tccgatccaaaggattgtcctgagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatc atcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaaaaaatttttaaggtg gtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgcactatggcacactggtaatcga cggggttacgccgaacatgatcaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgtt cgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacg agcgcctgatcacccccgac
29	5P(147-157)	GSMLFRVTINV
30	5P(147-157)	ggctccatgctgttccgagtaaccatcaac
31	LgTrip 2098 His	MKHHHHHHVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVS SLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQ MAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLN YFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPD
32	LgTrip 2098 His	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgac
35	SmTrip9/10 디펩타이드 (pep263)	GSMLFRVTINSVSGWRLFKKIS

[0939]

36	SmTrip9/10 디펩타이드 (pep263)	ggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagcgtgagcggctggcggctgttcaagaag attagc
37	SmTrip9+ (pep286)	SSWKRGSMLFRVTINS
38	SmTrip9+ (pep286)	Agcagctggaagcgcggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagc
39	LgTrip 3440	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGDTPNKL NYFGRPYDGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPD
40	LgTrip 3440	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggatacgccgaacaagctgaactatttcggacgg ccgtatgatggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgac
41	LgTrip 3121	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPSKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPD
42	LgTrip 3121	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgagcaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgac
43	LgTrip 3482	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGFAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPD
44	LgTrip 3482	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcttcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtgga acggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgac
45	LgTrip 3497	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVCDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPD

46	LgTrip 3497	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgtgcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgac
47	LgTrip 3125	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKISVTGTLWNGNKIIDERLITPD
48	LgTrip 3125	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcgggcggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatctctgtaacagggaccctgtgga acggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgac
49	LgTrip 3118	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITATGTLWNGNKIIDERLITPD
50	LgTrip 3118	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgcaacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgac
51	LgTrip 3546	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
52	LgTrip 3546	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgac
53	LgTrip 3546+G (ATG 3572)	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYE GIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDG

[0940]

[0941]

54	LgTrip 3546+G (ATG 3572)	atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcat catcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggt ggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgacggc
55	LgTrip 3546-D (ATG 3573)	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYE GIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITP
56	LgTrip 3546-D (ATG 3573)	atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcat catcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggt ggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcaccccc
57	LgTrip 3546-PD (ATG 3574)	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYE GIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLIT
58	LgTrip 3546-PD (ATG 3574)	atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcat catcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggt ggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcacc
59	LgTrip 3546+GS (ATG 3575)	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYE GIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDGS
60	LgTrip 3546+GS (ATG 3575)	atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcat catcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggt ggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgacggcagc
61	-V_LgBiT (ATG3618)	MFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAV SVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVF KVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYE

		GIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTI NSHHHHHH
62	-V_LgBiT (ATG3618)	atgttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggac caagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactc cgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatca tcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtg gtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcga cggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgtt cgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacg agcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatc accatcaccactaa
63	-VF_LgBiT (ATG3619)	MTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVS VTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFK VVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGI AVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINS HHHHHH
64	-VF_LgBiT (ATG3619)	atgacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggacca agtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccg atccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcc cgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgt accctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacgg ggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcga cggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagc gcctgatcaccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcacc atcaccactaa
65	-VFT_LgBiT (ATG3620)	MLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSV TPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKV VYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIA VFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSH HHHHH
66	-VFT_LgBiT (ATG3620)	atgctcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagt ccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatc caaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccg tatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtac cctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggt tacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacgg caaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcc tgatcaccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatca ccactaa
67	-VFTL_LgBiT (ATG3621)	MEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVT PIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVV YPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAV FDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSHH HHHH

[0942]

68	-VFTL_LgBiT (ATG3621)	atggaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtcctt gaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaa ggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatga aggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgt ggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacg ccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa aagatcactgtaacagggacccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgat caccccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcacca ctaa
69	(M)FKKIS-GSSG-LgBiT (ATG3632)	MFKKISGSSGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNML NYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDG SMLFRVTINSHHHHHH
70	(M)FKKIS-GSSG-LgBiT (ATG3632)	atgttcaagaagattagcggctcgagcggtgtcttcacactcgaagatttcgttggggact gggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagt ttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaa atgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaat ggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtg atcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcg gacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggacc ctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcaccccgacggctccatgct gttccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
71	(M)KKIS-GSSG-LgBiT (ATG3633)	MKKISGSSGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVS SLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQ MAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLN YFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGS MLFRVTINSHHHHHH
72	(M)KKIS-GSSG-LgBiT (ATG3633)	atgaagaagattagcggctcgagcggtgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgg gaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagttt gctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaa tgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatg gcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgat cctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcgga cggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccct gtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcaccccgacggctccatgctgtt ccgagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
73	(M)KIS-GSSG-LgBiT (ATG3634)	MKISGSSGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSS LLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQM AQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNY FGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSM LFRVTINSHHHHHH

[0943]

[0944]

74	(M)KIS-GSSG-LgBiT (ATG3634)	atgaagattagcggctcgagcggtgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaac agacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgc agaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccc tgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccc agatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctg ccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacgg ccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtg gaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttcc gagtaaccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
75	(M)IS-GSSG-LgBiT (ATG3635)	MISGSSGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSL LQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMA QIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYF GRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSML FRVTINSHHHHHH
76	(M)IS-GSSG-LgBiT (ATG3635)	atgattagcggctcgagcggtgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacaga cagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcaga atctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctga agatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccaga tcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccct atggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgt atgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaac ggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagta accatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
77	(M)S-GSSG-LgBiT (ATG3636)	MSGSSGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLL QNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMA QIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYF GRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSML FRVTINSHHHHHH
78	(M)S-GSSG-LgBiT (ATG3636)	atgagcggctcgagcggtgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagaca gccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaat ctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaag atcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatc gaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctat ggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtat gaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacg gcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaa ccatcaacagccatcatcaccatcaccactaa
79	LgTrip + GSM (ATG3722)	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDG SM

80	LgTrip + GSM (ATG3722)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggcagcatgtaa
81	LgTrip + GSML (ATG3723)	MKHHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDG SML
82	LgTrip + GSML (ATG3723)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggcagcatgctgtaa
83	LgTrip + GSMLF (ATG3724)	MKHHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDG SMLF
84	LgTrip + GSMLF (ATG3724)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggcagcatgctgttctaa
85	LgTrip – TPD (ATG3725)	MKHHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLI
86	LgTrip – TPD (ATG3725)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatctaa

[0945]

87	LgTrip – ITPD (ATG3726)	MKHHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERL
88	LgTrip – ITPD (ATG3726)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgtaa
89	LgTrip – LITPD (ATG3727)	MKHHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDER
90	LgTrip – LITPD (ATG3727)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgctaa
91	FRB-15GS-AI-86 (ATG1634)	MVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPL HAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMK SGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISGGSGGGGSGGSSSGGA IVSGWRLFKKIS
92	FRB-15GS-AI-86 (ATG1634)	atggtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggcatctcgtttgt actttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgat ggaacggggccccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagattt aatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatgaaatcagggaatgtcaaggacctc acccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatcagtggtggttcaggtggtg gcgggagcggtggctcgagcagcggtggagcgatcgtgagcggctggcggctgttca agaagattagctaa
93	FRB-15GS-AI-289 (ATG3586)	MVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPL HAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMK SGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISGGSGGGGSGGSSSGGA IVSVSGWRLFKKIS
94	FRB-15GS-AI-289 (ATG3586)	atggtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggcatctcgtttgt actttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgat ggaacggggccccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagattt aatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatgaaatcagggaatgtcaaggacctc acccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatcagtggtggttcaggtggtg gcgggagcggtggctcgagcagcggtggagcgatcgttagcgttagcggctggcgcct gttcaagaagatcagctaa

[0946]

[0947]

95	FRB-15GS-AI-86-His6 (ATG3743)	MVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPL HAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMK SGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISGGSGGGGSGGSSSGGA IVSGWRLFKKISHHHHHH
96	FRB-15GS-AI-86-His6 (ATG3743)	atggtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggcatctcgtttgt actttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgat ggaacggggcccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagattt aatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatgaaatcagggaatgtcaaggacctc acccaagcctgggacctctattatcatgttccgacgaatcagtggtggttcaggtggtg gcgggagcggtggctcgagcagcggtggagcgatcgtgagcggctggcggctgttca agaagattagccatcatcaccatcaccactaa
97	FRB-15GS-AI-289-His6 (ATG3744)	MVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPL HAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMK SGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISGGSGGGGSGGSSSGGA IVSVSGWRLFKKISHHHHHH
98	FRB-15GS-AI-289-His6 (ATG3744)	atggtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggcatctcgtttgt actttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatgat ggaacggggcccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagattt aatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatgaaatcagggaatgtcaaggacctc acccaagcctgggacctctattatcatgttccgacgaatcagtggtggttcaggtggtg gcgggagcggtggctcgagcagcggtggagcgatcgttagcgtgagcggctggcggc tgttcaagaagattagccatcatcaccatcaccactaa
99	His6-FRB-5GS-86 (ATG3760)	MKHHHHHHHVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKG MFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQE WCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISGGSGGVSG WRLFKKIS
100	His6-FRB-5GS-86 (ATG3760)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcc tggaagaggcatctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgct ggagcccttgcatgctatgatggaacggggcccccagactctgaaggaaacatcctttaa tcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatgaaatc agggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgttccgacgaatc agtggtggttcaggtggtgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagctaa
101	His6-FRB-10GS-86 (ATG3761)	MKHHHHHHHVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKG MFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQE WCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISGGSGGGGS GGVSGWRLFKKIS
102	His6-FRB-10GS-86 (ATG3761)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcc tggaagaggcatctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgct ggagcccttgcatgctatgatggaacggggcccccagactctgaaggaaacatcctttaa tcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatgaaatc agggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgttccgacgaatc agtggtggttcaggtggtggcgggagcggtggcgtgagcggctggcggctgttcaaga agattagctaa
103	His6-FRB-15GS-86 (ATG3762)	MKHHHHHHHVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKG MFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQE WCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISGGSGGGGS GGSSSGGVSGWRLFKKIS

[0948]

104	His6-FRB-15GS-86 (ATG3762)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcc tggaagaggcatctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgct ggagcccttgcatgctatgatggaacggggccccccagactctgaaggaaacatcctttaa tcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatgaaatc agggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatc agtggtggttcaggtggtggcgggagcggtggctcgagcagcggtggagtgagcggct ggcggctgttcaagaagattagctaa
105	His6-FRB-5GS-289 (ATG3763)	MKHHHHHHVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKG MFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQE WCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISGGSGGVSV SGWRLFKKIS
106	His6-FRB-5GS-289 (ATG3763)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcc tggaagaggcatctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgct ggagcccttgcatgctatgatggaacggggccccccagactctgaaggaaacatcctttaa tcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatgaaatc agggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatc agtggtggttcaggtggtgttagcgttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagctaa
107	His6-FRB-10GS-289 (ATG3764)	MKHHHHHHVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKG MFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQE WCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISGGSGGGGS GGVSVSGWRLFKKIS
108	His6-FRB-10GS-289 (ATG3764)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcc tggaagaggcatctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgct ggagcccttgcatgctatgatggaacggggccccccagactctgaaggaaacatcctttaa tcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatgaaatc agggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatc agtggtggttcaggtggtggcgggagcggtggcgttagcgttagcggctggcgcctgtt caagaagatcagctaa
109	His6-FRB-15GS-289 (ATG3765)	MKHHHHHHVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKG MFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQE WCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISGGSGGGGS GGSSSGGVSVSGWRLFKKIS
110	His6-FRB-15GS-289 (ATG3765)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcc tggaagaggcatctcgtttgtactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgct ggagcccttgcatgctatgatggaacggggccccccagactctgaaggaaacatcctttaa tcaggcctatggtcgagatttaatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatgaaatc agggaatgtcaaggacctcacccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatc agtggtggttcaggtggtggcgggagcggtggctcgagcagcggtggagttagcgttag cggctggcgcctgttcaagaagatcagctaa
111	SmTrip9-FKBP 융합 주형 (ATG780)	M— GSMLFRVTINS — SSSGGGGSGGGSSGGGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVV HYTG MLEDGKKFDSSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQ MSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELL KLE

[0949]

112	SmTrip9-FKBP 융합 주형 (ATG780)	atgggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagctcgagttcaggtggtggcgggagc ggtggagggagcagcggtggaggagtgcaggtggaaaccatctccccaggagacgg gcgcaccttccccaagcgcggccagacctgcgtggtgcactacaccgggatgcttgaag atggaaagaaatttgattcctcccgggacagaaacaagccctttaagtttatgctaggcaa gcaggaggtgatccgaggctgggaagaaggggttgcccagatgagtgtgggtcagag agccaaactgactatatctccagattatgcctatggtgccactgggcacccaggcatcatc ccaccacatgccactctcgtcttcgatgtggagcttctaaaactggaataa
113	FKBP-SmTrip9 융합 주형 (ATG777)	MGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFD SSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLT ISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEGGSGGGGS GGSSSGGAI— GSMLFRVTINS
114	FKBP-SmTrip9 융합 주형 (ATG777)	Atgggagtgcaggtggaaaccatctccccaggagacgggcgcaccttccccaagcgc ggccagacctgcgtggtgcactacaccgggatgcttgaagatggaaagaaatttgattcc tcccgggacagaaacaagccctttaagtttatgctaggcaagcaggaggtgatccgaggg ctgggaagaaggggttgcccagatgagtgtgggtcagagagccaaactgactatatctc cagattatgcctatggtgccactgggcacccaggcatcatcccaccacatgccactctcgt cttcgatgtggagcttctaaaactggaaggtggttcaggtggtggcgggagcggtggctc gagcagcggtggagcgatcggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagc
115	LgBiT (ATG2623)	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYE GIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTI NSHHHHHH
116	LgBiT (ATG2623)	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtca tcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaagg tggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcaccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcat caccatcaccactaa
133	pep78	NVSGWRLFKKISN
134	pep79	NVTGYRLFKKISN
135	pep80	VSGWRLFKKISN
136	pep81	SGWRLFKKISN
137	pep82	GWRLFKKISN
138	pep99	VTGYRLFEKIS
139	pep219	SGWRLFKKIS
140	pep225	VSGWRL
141	pep226	VSGWRLF
142	pep227	VSGWRLFK
143	pep228	VSGWRLFKK
144	pep229	VSGWRLFKKI
145	pep243	VSGWRLYKKIS

146	pep272	GSMLFRVTINSVSGWALFKKIS
147	pep274	GSMLFRVTINSVTGYRLFEEIL
148	pep287 (WT SmTrip9)+Cterm 가용성 태그	GSMLFRVTINSSSWKR
149	pep288	VSGVSGWRLFKKIS
150	pep289	VSVSGWRLFKKIS
151	pep290	VVSGWRLFKKIS
152	pep291	SSWKRSMLFRVTINS
153	pep292	SSWKRMLFRVTINS
154	pep293	SSWKRDGSMLFRVTINS
155	pep294	SSWKRPDGSMLFRVTINS
156	pep296	SSWKRSMLFRVTINSV
157	pep297	SSWKRMLFRVTINSV
158	pep298	SSWKRDGSMLFRVTINSV
159	pep299	SSWKRPDGSMLFRVTINSV
160	pep301	SSWKRSMLFRVTINSVS
161	pep302	SSWKRMLFRVTINSVS
162	pep303	SSWKRDGSMLFRVTINSVS
163	pep304	SSWKRPDGSMLFRVTINSVS
164	pep305	SSWKRGSMLFRVTIN
165	pep306	SSWKRGSMLFRVTI
166	pep307	SSWKRSMLFRVTIN
167	pep308	SSWKRMLFRVTIN
168	pep309	SSWKRDGSMLFRVTIN
169	pep310	SSWKRPDGSMLFRVTIN
170	pep311	SSWKRSMLFRVTI
171	pep312	SSWKRMLFRVTI
172	pep313	SSWKRDGSMLFRVTI
173	pep314	SSWKRPDGSMLFRVTI
174	pep316	VSGWRLFKKISVFTL
175	pep317	VSGWRLFKKISVFT
176	pep318	VSGWRLFKKISVF
177	pep319	VSGWRLFKKISV
178	pep320	VSGWRLCKKIS
179	pep326	VSGWRLFKKISGSMLFRVTINS
180	pep380	SSWKRLFRVTINS
181	pep383	SSWKRFRVTINS
182	pep386	SSWKRRVTINS
183	pep389	SSWKRTPDGSMLFRVTINS

[0950]

[0951]

184	pep392	SSWKRITPDGSMLFRVTINS
185	pep395	SSWKRLITPDGSMLFRVTINS
186	pep396	SSRGSMLFRVTINSWK
187	pep397	SKRGSMLFRVTINSWS
188	pep398	SWRGSMLFRVTINS
189	pep400	SSRGSMLFRVTIWK
190	pep401	SSWKRGSMLYRVTINS
191	pep402	SSWKRGSMLWRVTINS
192	pep403	SSWKRGSMLHRVTINS
193	pep404	SSWKRGSLLFRVTINS
194	pep405	SSWKRGSKLFRVTINS
195	pep406	SSWKRGSRLFRVTINS
196	pep407	SSWKRGSFLFRVTINS
197	pep408	SSWKRGSWLFRVTINS
198	pep409	SSWKRGSMLFRVSINS
199	pep410	SSWKRGSMLFRVQINS
200	pep411	SSWKRGSMLFRVNINS
201	시스테인을 갖는 SmTrip9-286	SSWKRGSMLFRVTINSC
202	시스테인을 갖는 HiBit	CVSGWRLFKKIS
203	아지드를 갖는 SmTrip9-286	SSWKRGSMLFRVTINSK(Aza)
204	아지드를 갖는 HiBit	(aza)KVSGWRLFKKIS
205	WT OgLuc 디펩타이드	GSLLFRVTINGVTGWRLCENILA
206	WT NanoLuc 디펩타이드	GSLLFRVTINVGVTGWRLCERILA
207	pep157	SVSGWRLFKKIS
208	pep158	NSVSGWRLFKKIS
209	pep206	GWRLFKKIS
210	HiBiT-His-LgTrip3546 (ATG 3745)	Atggtgagcggctggcggctgttcaagaagattagccaccatcaccatcaccatcatcac ttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaa gtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgat catgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatccc gtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgta ccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggg gttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgac ggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagc gcctgatcaccccgactaa

211	HiBiT-His-LgTrip3546 (ATG 3745)	MVSGWRLFKKISHHHHHHHHHFTLDDFVGDWEQTAAYN LDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIH VIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTL VIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNK IIDERLITPD
212	His-HiBiT-GSSG-LgTrip3546 (ATG 3746)	Atgaaacatcaccatcaccatcatgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcgg cagctccggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaa cctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtcc gtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccat gtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgttt aaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggt aatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcg ccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaatt atcgacgagcgcctgatcacccccgactaa
213	His-HiBiT-GSSG-LgTrip3546 (ATG 3746)	MKHHHHHHHVSGWRLFKKISGSSGFTLDDFVGDWEQTA AYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALK IDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILP YGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLW NGNKIIDERLITPD
214	FRB-15GS-86, 링커에 AI 없음 (ATG3768)	Atggtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggcatctcgtttg tactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatga tggaacggggcccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagattt aatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatgaaatcagggaatgtcaaggacctc acccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatcagtggtggttcaggtggtg gcgggagcggtggctcgagcagcggtggagtgagcggctggcggctgttcaagaaga ttagctaa
215	FRB-15GS-86, 링커에 AI 없음 (ATG3768)	MVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPL HAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMK SGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISGGSGGGGSGGSSSGGV SGWRLFKKIS
216	FRB-15GS-289 (ATG3769)	Atggtggccatcctctggcatgagatgtggcatgaaggcctggaagaggcatctcgtttg tactttggggaaaggaacgtgaaaggcatgtttgaggtgctggagcccttgcatgctatga tggaacggggcccccagactctgaaggaaacatcctttaatcaggcctatggtcgagattt aatggaggcccaagagtggtgcaggaagtacatgaaatcagggaatgtcaaggacctc acccaagcctgggacctctattatcatgtgttccgacgaatcagtggtggttcaggtggtg gcgggagcggtggctcgagcagcggtggagttagcgttagcggctggcgcctgttcaa gaagatcagctaa
217	FRB-15GS-289 (ATG3769)	MVAILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPL HAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMK SGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISGGSGGGGSGGSSSGGV SVSGWRLFKKIS
218	FKBP-SmTrip9 융합 주형, 링커에 AI 없음 (ATG3770)	atgggagtgcaggtggaaaccatctccccaggagacgggcgcaccttccccaagcgcg gccagacctgcgtggtgcactacaccgggatgcttgaagatggaaagaaatttgattcctc ccgggacagaaacaagccctttaagtttatgctaggcaagcaggaggtgatccgaggct gggaagaaggggttgcccagatgagtgtgggtcagagagccaaactgactatatctcca gattatgcctatggtgccactgggcacccaggcatcatcccaccacatgccactctcgtctt

[0952]

		cgatgtggagcttctaaaactggaaggtggttcaggtggtggcgggagcggtggctcga gcagcggtgga
219	FKBP-SmTrip9 융합 주형, 링커에 AI 없음 (ATG3770)	MGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFD SSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLT ISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLEGGSGGGGS GGSSSGG
220	295	GSMLFRVTINSV
221	300	GSMLFRVTINSVS
222	412	MLFRVTINSVSG
223	413	MLFRVTINSVSGW
224	415	MLFRVTINSVSGWK
225	416	MLFRVTINSVSGWR
226	418	GSMLFRVTINSVSG
227	419	GSMLFRVTINSVSGW
228	422	GSMLFRVTINSVSGWR
229	423	GSMLFRVTINSVSGWK
230	434	GSMLFRVTIWK
231	435	GSMLFRVTINSWK
232	477	MLFRVTINSWK
233	478	MLFRVTINSWS
234	479	MLFRVTIWS
235	480	MLFRVTIWK
236	481	MLFRVKINS
237	482	GSMLFRVTINSWS
238	483	GSMLFRVKINS
239	484	GSMLFRVTIWS
240	485	MLFRVNINS
241	486	MLFRVWINS
242	487	LLFRVKINS
243	488	FLFRVTINS
244	295	SSWKRGSMLFRVTINSV
245	300	SSWKRGSMLFRVTINSVS
246	412	SSWKRMLFRVTINSVSG
247	413	SSWKRMLFRVTINSVSGW
248	414	SSWKRMLFRVTINSVSGWR
249	415	SSWKRMLFRVTINSVSGWK
250	417	MLFRVTINSVSGWK

[0953]

251	418	SSWKRGSMLFRVTINSVSG
252	419	SSWKRGSMLFRVTINSVSGW
253	420	SSWKRGSMLFRVTINSVSGWR
254	421	SSWKRGSMLFRVTINSVSGWK
255	424	SSWKRGSYLFRVTINS
256	425	SSWKRGSMLFRVKINS
257	426	SSWKRGSMLFRVRINS
258	427	SSWKRGSMLFRVWINS
259	428	SSKRGSMLFRVTIWSV
260	429	SSKRGSMLFRVTIWSVS
261	430	SSWRGSMLFRVTIKS
262	431	KRSSGSMLFRVTIWS
263	432	SSKRMLFRVTIWS
264	433	KRSSMLFRVTIWS
265	445	GSMKFRVTINSWK
266	450	GSMLFRKTINSWK
267	455	GSMLFRVTKNSWK
268	521	GKMLFRVTINSWK
269	522	GKMLFRVTIWK
270	523	GSMKFRVTINSWK
271	524	GSMKFRVTIWK
272	525	GRMLFRVTINSWK
273	526	GRMLFRVTIWK
274	527	GSMRFRVTINSWK
275	528	GSMRFRVTIWK
276	529	GDMLFRVTINSWK
277	530	GDMLFRVTIWK
278	531	GSMDFRVTINSWK
279	532	GSMDFRVTIWK
280	533	GEMLFRVTINSWK
281	535	GSMEFRVTINSWK
282	536	GSMEFRVTIWK
283	538	GSMLFRVTIWKVK
284	539	GSMLFRVTIWSVK
285	540	GSMLFRVTIWSK
286	541	GSMLFRVTIWKWK
287	542	GSMLFRVTIWKK
288	245	GSMLFRVTINS
289	292.x	MLFRVTINS
290	297.x	MLFVTINSV
291	302.x	MLFRVTINSVS

[0954]

[0955]

292	305.x	GSMLFRVTIN
293	306.x	GSMLFRVTI
294	307.x	SMLFRVTIN
295	308.x	MLFRVTIN
296	312.x	MLFRVTI
297	399	SSKRGSMLFRVTIWS
298	273	GSMLFRVTINSGVSGWALFKKIS
299	264	GSMLFRVTINSGVSGWRLFKKIS
300	167	VSGWALFKKIS
301	331	GSMLFRVTINSVSGVSGWRLFKKIS
302	LgTrip 3546 (His6 없음)	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYE GIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
303	LgTrip 3546 (His6 없음)	atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcat catcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggt ggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgac
304	LgTrip 2098 (His6 없음)	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYE GIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPD
305	LgTrip 2098 (His6 없음)	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtca tcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaagg tggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgac
306	157	SVSGWRLFKKIS
307	158	NSVSGWRLFKKIS
308	206	GWRLFKKIS
309	264	GSMLFRVTINSGVSGWRLFKKIS
310	489	GSMLFRVTINSWK (N-term 비차단됨)
311	490	GSMLFRVTINSWK (C-term 비차단됨)
312	491	GSMLFRVTINSWK (양쪽 비차단됨)
313	492	GSMLFRVTINKWK
314	493	GSMLFRVTIKSWK
315	494	GSMLFRVTINRWK

316	495	GSMLFRVTIRSWK
317	496	GSMLFRVTINDWK
318	497	GSMLFRVTIDSWK
319	498	GSMLFRVTINEWK
320	499	GSMLFRVTIESWK
321	465	GSMRFRVTINSWK (양쪽 말단 비차단됨)
322	466	GSMDFRVTINSWK (양쪽 말단 비차단됨)
323	467	GSMEFRVTINSWK (양쪽 말단 비차단됨)
324	468	GSMLFRRTINSWK (양쪽 말단 비차단됨)
325	469	GSMLFRDTINSWK (양쪽 말단 비차단됨)
326	470	GSMLFRETINSWK (양쪽 말단 비차단됨)
327	472	GSMLFRVTDNSWK (양쪽 말단 비차단됨)
328	473	GSMLFRVTENSWK (양쪽 말단 비차단됨)
329	474	GSMKFRVTINSWK (양쪽 말단 비차단됨)
330	475	GSMLFRKTINSWK (양쪽 말단 비차단됨)
331	476	GSMLFRVTKNSWK (양쪽 말단 비차단됨)
332	436	GSMLFRVTINS (N-term 비차단됨)
333	437	GSMLFRVSINS (N-term 비차단됨)
334	438	GSMLFRVNINS (N-term 비차단됨)
335	439	GSKLFRVTINS (N-term 비차단됨)
336	440	GSRLFRVTINS (N-term 비차단됨)
337	441	GSMWFRVTINS (N-term 비차단됨)
338	442	GSMSFRVTINS (N-term 비차단됨)
339	443	GSMNFRVTINS (N-term 비차단됨)
340	444	GSMKFRVTINS (N-term 비차단됨)
341	446	GSMLFRWTINS (N-term 비차단됨)
342	447	GSMLFRSTINS (N-term 비차단됨)
343	448	GSMLFRNTINS (N-term 비차단됨)
344	449	GSMLFRKTINS (N-term 비차단됨)
345	451	GSMLFRVTWNS (N-term 비차단됨)
346	452	GSMLFRVTSNS (N-term 비차단됨)
347	453	GSMLFRVTNNS (N-term 비차단됨)
348	454	GSMLFRVTKNS (N-term 비차단됨)
349	456	GSMLFRVTIKS (N-term 비차단됨)
350	안타레스 ATG 3802	MKHHHHHHHVSKGEELIKENMRSKLYLEGSVNGHQFKCT HEGEGKPYEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGS KVFIKYPADLPDYFKQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTAT QDTSLQDGELIYNVKVRGVNFPANGPVMQKKTLGWEPS TETMYPADGGLEGRCDKALKLVGGGHLHVNFKTTYKS KKPVKMPGVHYVDRRLERIKEADNETYVEQYEHAVAR YSNLGGGFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLF QNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMG

[0956]

		QIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFG RPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLF RVTINGVTGWRLCERILARHELIKENMRSKLYLEGSVNG HQFKCTHEGEGKPYEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILAT HFMYGSKVFIKYPADLPDYFKQSFPEGFTWERVMVFED GGVLTATQDTSLQDGELIYNVKVRGVNFPANGPVMQKK TLGWEPSTETMYPADGGLEGRCDKALKLVGGGHLHVN FKTTYKSKKPVKMPGVHYVDRRLERIKEADNETYVEQY EHAVARYSNLGGGMDELYK
351	안타레스 ATG 3802	atgaaacatcaccatcaccatcatgtgagcaagggagaagaacttataaaagaaaacatg cggtctaaactgtacctcgagggctccgtcaatgggcaccagtttaagtgtacccacgag ggtgagggaaagccctatgagggaagcagacaaaccgcatcaaggtcgtcgaaggg ggaccctcccgtttgcctttgatatcttggctactcactttatgtacggaagcaaagttttcat aaagtatcctgccgaccttcctgattattttaaacagtcatttcccgagggtttcacatggga aagggtcatggtgtttgaggatggaggcgtgctcactgcaactcaggacacctcactgca ggacggcgagctgatctacaatgtgaaggtccggggtgtaaacttccctgccaacgggc ctgtaatgcagaagaagaccctgggatgggagccgtccaccgaaaccatgtaccctgct gatggtgggctggagggccgatgtgacaaggctctgaagctcgttggaggtggtcatttg cacgtaaatttcaagacaacttacaagagcaaaaaacccgtaaaaatgcccggggttcatt acgttgacagaaggcttgaacgcataaaggaagctgataacgagacatacgtggagcag tacgagcacgccgttgcccggtactcaaacctgggggggtggctttacactggaggattttg tgggagattggagacagacagccggctacaatctggatcaggtgctggaacaaggagg agtgtcttctctgtttcagaatctgggagtgagcgtgacacctatccagaggatcgtgctgt ctggcgagaatggactgaagatcgatattcacgtgatcatcccctacgaaggcctgtctgg agaccagatgggccagattgagaagatcttcaaagtggtgtatcctgtggacgatcacca cttcaaggtgatcctgcactacggcaccctggtgattgatggagtgacacctaacatgatc gactacttcggaagaccttacgagggaatcgccgtgttcgacggaaagaagatcaccgt gacaggaacactgtggaatggaaacaagatcatcgacgagcggctgatcaaccctgatg gatctctgctgttcagagtgaccatcaacggagtgacaggatggagactgtgcgagaga attctggctagacatgagctaatcaaggaaaatatgagaagtaagctatacttagaggggt ccgtcaacggtcaccagtttaaatgcactcatgaaggtgaggggaaaccttatgaaggta agcagactaatcgaataaaagtggtcgagggcggtcctctgccattcgctttcgatattctg gccactcactttatgtatgggtctaaggtctttattaaatacccccgctgatttgccagactactt taaacagtccttccctgaaggattcacatgggagcgggtgatggtgttcgaggatggagg cgttcttactgcaactcaggatacttccttgcaagacggggaactgatctacaacgttaagg tccgcggcgtcaatttcccagccaatggtccagtgatgcagaagaaaaccttggggtggg agccctcaacggagacaatgtaccctgcggacggcgggcttgagggtagatgtgataag gcattgaaactcgtcgggggcggccaccttcatgtgaatttcaagactacatataaaagta aaaaaccagtcaagatgcctggagtgcactacgtggatcgtaggttggagaggataaaa gaagccgacaacgaaacttatgtagagcaatatgagcacgccgtggctcgttattccaact tgggcggaggaatggatgaactgtacaag

[0957]

352	안타레스 (LgBiT) ATG 3803	MKHHHHHHVSKGEELIKENMRSKLYLEGSVNGHQFKCT HEGEGKPYEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGS KVFIKYPADLPDYFKQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTAT QDTSLQDGELIYNVKVRGVNFPANGPVMQKKTLGWEPS TETMYPADGGLEGRCDKALKLVGGGHLHVNFKTTYKS KKPVKMPGVHYVDRRLERIKEADNETYVEQYEHAVAR YSNLGGGFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLL QNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMA QIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYF GRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSML FRVTINSRHELIKENMRSKLYLEGSVNGHQFKCTHEGEG KPYEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGSKVFIK YPADLPDYFKQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTATQDTS LQDGELIYNVKVRGVNFPANGPVMQKKTLGWEPSTETM YPADGGLEGRCDKALKLVGGGHLHVNFKTTYKSKKPV KMPGVHYVDRRLERIKEADNETYVEQYEHAVARYSNL GGGMDELYK
353	안타레스 (LgBiT) ATG 3803	atgaaacatcaccatcaccatcatgtgagcaagggagaagaacttataaaagaaaacatg cggtctaaactgtacctcgagggctccgtcaatgggcaccagtttaagtgtacccacgag ggtgagggaaagccctatgaggggaagcagacaaaccgcatcaaggtcgtcgaaggg ggacccctcccgtttgcctttgatatcttggctactcactttatgtacggaagcaaagttttcat aaagtatcctgccgaccttcctgattattttaaacagtcatttcccgagggtttcacatggga aagggtcatggtgtttgaggatggaggcgtgctcactgcaactcaggacacctcactgca ggacggcgagctgatctacaatgtgaaggtccggggtgtaaacttccctgccaacgggc ctgtaatgcagaagaagaccctgggatgggagccgtccaccgaaaccatgtaccctgct gatggtgggctggagggccgatgtgacaaggctctgaagctcgttggaggtggtcatttg cacgtaaatttcaagacaacttacaagagcaaaaaacccgtaaaaatgcccggggttcatt acgttgacagaaggcttgaacgcataaaggaagctgataacgagacatacgtggagcag tacgagcacgccgttgcccggtactcaaacctgggggtggcttcacactcgaagatttc gttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggag gtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccgg agcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagc gccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcat cactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgc tgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgt aacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgac ggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagcagacatgagctaatcaaggaaaatatg agaagtaagctatacttagaggggtccgtcaacggtcaccagtttaaatgcactcatgaag gtgaggggaaaccttatgaaggtaagcagactaatcgaataaaagtggtcgagggcggt cctctgccattcgctttcgatattctggccactcactttatgtatgggtctaaggtctttattaaa tacccccgctgatttgccagactactttaaacagtccttccctgaaggattcacatgggagcg ggtgatggtgttcgaggatggaggcgttcttactgcaactcaggatacttccttgcaagac ggggaactgatctacaacgttaaggtccgcggcgtcaatttcccagccaatggtccagtg atgcagaagaaaaccttggggtgggagccctcaacggagacaatgtaccctgcggacg gcgggcttgagggtagatgtgataaggcattgaaactcgtcgggggcggccaccttcat gtgaatttcaagactacatataaaagtaaaaaaccagtcaagatgcctggagtgcactacg tggatcgtaggttggagaggataaaagaagccgacaacgaaacttatgtagagcaatatg agcacgccgtggctcgttattccaacttgggcggaggaatggatgaactgtacaag

[0958]

354	안타레스 (LgTrip 3546) ATG 3804	MKHHHHHHVSKGEELIKENMRSKLYLEGSVNGHQFKCT HEGEGKPYEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGS KVFIKYPADLPDYFKQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTAT QDTSLQDGELIYNVKVRGVNFPANGPVMQKKTLGWEPS TETMYPADGGLEGRCDKALKLVGGGHLHVNFKTTYKS KKPVKMPGVHYVDRRLERIKEADNETYVEQYEHAVAR YSNLGGGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLL QNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMA QIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYF GRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDRHELI KENMRSKLYLEGSVNGHQFKCTHEGEGKPYEGKQTNRI KVVEGGPLPFAFDILATHFMYGSKVFIKYPADLPDYFKQ SFPEGFTWERVMVFEDGGVLTATQDTSLQDGELIYNVK VRGVNFPANGPVMQKKTLGWEPSTETMYPADGGLEGR CDKALKLVGGGHLHVNFKTTYKSKKPVKMPGVHYVDR RLERIKEADNETYVEQYEHAVARYSNLGGGMDELYK
355	안타레스 (LgTrip 3546) ATG 3804	atgaaacatcaccatcaccatcatgtgagcaagggagaagaacttataaaagaaaacatg cggtctaaactgtacctcgagggctccgtcaatgggcaccagtttaagtgtacccacgag ggtgagggaaagccctatgaggggaagcagacaaaccgcatcaaggtcgtcgaaggg ggacccctcccgtttgcctttgatatcttggctactcactttatgtacggaagcaaagttttcat aaagtatcctgccgaccttcctgattattttaaacagtcatttcccgagggtttcacatggga aagggtcatggtgtttgaggatggaggcgtgctcactgcaactcaggacacctcactgca ggacggcgagctgatctacaatgtgaaggtccggggtgtaaacttccctgccaacgggc ctgtaatgcagaagaagaccctgggatgggagccgtccaccgaaaccatgtaccctgct gatggtgggctggagggccgatgtgacaaggctctgaagctcgttggaggtggtcatttg cacgtaaatttcaagacaacttacaagagcaaaaaacccgtaaaaatgcccggggttcatt acgttgacagaaggcttgaacgcataaaggaagctgataacgagacatacgtggagcag tacgagcacgccgttgcccggtactcaaacctgggggtggcttcacactcgacgatttc gttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggag gtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccgg agcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagc gccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcat cactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaag ctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcact accacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccg acagacatgagctaatcaaggaaaatatgagaagtaagctatacttagaggggtccgtca acggtcaccagtttaaatgcactcatgaaggtgaggggaaaccttatgaaggtaagcaga ctaatcgaataaaagtggtcgagggcggtcctctgccattcgctttcgatattctggccact cactttatgtatgggtctaaggtctttattaaatacccccgctgatttgccagactactttaaaca gtccttccctgaaggattcacatgggagcgggtgatggtgttcgaggatggaggcgttctt actgcaactcaggatacttccttgcaagacggggaactgatctacaacgttaaggtccgc ggcgtcaatttcccagccaatggtccagtgatgcagaagaaaaccttggggtgggagcc ctcaacggagacaatgtaccctgcggacggcgggcttgagggtagatgtgataaggcat tgaaactcgtcgggggcggccaccttcatgtgaatttcaagactacatataaaagtaaaaa accagtcaagatgcctggagtgcactacgtggatcgtaggttggagaggataaaagaag ccgacaacgaaacttatgtagagcaatatgagcacgccgtggctcgttattccaacttggg cggaggaatggatgaactgtacaag

[0959]

356	ATG 3815	MKHHHHHHFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSS LLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQM AQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNY FGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSM LFRVTINSGGSGGSSGELIKENMRSKLYLEGSVNGHQFK CTHEGEGKPYEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMY GSKVFIKYPADLPDYFKQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLT ATQDTSLQDGELIYNVKVRGVNFPANGPVMQKKTLGW EPSTETMYPADGGLEGRCDKALKLVGGGHLHVNFKTTY KSKKPVKMPGVHYVDRRLERIKEADNETYVEQYEHAV ARYSNLGGGMDELYK
357	ATG 3815	atgaaacatcaccatcaccatcatttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacaga cagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcaga atctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctga agatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccaga tcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccct atggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgt atgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaac ggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagta accatcaacagcggaggctcaggtggatcctcaggtgagctaatcaaggaaaatatgag aagtaagctatacttagaggggtccgtcaacggtcaccagtttaaatgcactcatgaaggt gaggggaaaccttatgaaggtaagcagactaatcgaataaaagtggtcgagggcggtcc tctgccattcgctttcgatattctggccactcactttatgtatgggtctaaggtctttattaaata ccccgctgatttgccagactactttaaacagtccttccctgaaggattcacatgggagcgg gtgatggtgttcgaggatggaggcgttcttactgcaactcaggatacttccttgcaagacg gggaactgatctacaacgttaaggtccgcggcgtcaatttcccagccaatggtccagtgat gcagaagaaaaccttggggtgggagccctcaacggagacaatgtaccctgcggacggc gggcttgagggtagatgtgataaggcattgaaactcgtcgggggcggccaccttcatgtg aatttcaagactacatataaaagtaaaaaaccagtcaagatgcctggagtgcactacgtgg atcgtaggttggagaggataaaagaagccgacaacgaaacttatgtagagcaatatgag cacgccgtggctcgttattccaacttgggcggaggaatggatgaactgtacaag
358	ATG 3816	MKHHHHHHFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSS LLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQM AQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNY FGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSM LFRVTINSRHELIKENMRSKLYLEGSVNGHQFKCTHEGE GKPYEGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGSKVFI KYPADLPDYFKQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTATQDT SLQDGELIYNVKVRGVNFPANGPVMQKKTLGWEPSTET MYPADGGLEGRCDKALKLVGGGHLHVNFKTTYKSKKP VKMPGVHYVDRRLERIKEADNETYVEQYEHAVARYSN LGGGMDELYK
359	ATG 3816	Atgaaacatcaccatcaccatcatttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacaga cagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcaga atctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctga agatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccaga tcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccct atggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgt

[0960]

[0961]

		atgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaac ggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagta accatcaacagcagacatgagctaatcaaggaaaatatgagaagtaagctatacttagag gggtccgtcaacggtcaccagtttaaatgcactcatgaaggtgaggggaaaccttatgaa ggtaagcagactaatcgaataaaagtggtcgagggcggtcctctgccattcgctttcgata ttctggccactcactttatgtatgggtctaaggtctttattaaatacccccgctgatttgccagac tactttaaacagtccttccctgaaggattcacatgggagcgggtgatggtgttcgaggatg gaggcgttcttactgcaactcaggatacttccttgcaagacggggaactgatctacaacgtt aaggtccgcggcgtcaatttccagccaatggtccagtgatgcagaagaaaaccttggg gtgggagccctcaacggagacaatgtaccctgcggacggcgggcttgagggtagatgt gataaggcattgaaactcgtcgggggcggccaccttcatgtgaatttcaagactacatata aaagtaaaaaaccagtcaagatgcctggagtgcactacgtggatcgtaggttggagagg ataaaagaagccgacaacgaaacttatgtagagcaatatgagcacgccgtggctcgttatt ccaacttgggcggaggaatggatgaactgtacaag
360	ATG 3817	MKHHHHHHHFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSS LLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQ MAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLN YFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDGG SGGSSGELIKENMRSKLYLEGSVNGHQFKCTHEGEGKPY EGKQTNRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGSKVFIKYPA DLPDYFKQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTATQDTSLQD GELIYNVKVRGVNFPANGPVMQKKTLGWEPSTETMYPA DGGLEGRCDKALKLVGGGHLHVNFKTTYKSKKPVKMP GVHYVDRRLERIKEADNETYVEQYEHAVARYSNLGGG MDELYK
361	ATG 3817	Atgaaacatcaccatcaccatcatttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacaga cagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcaga atctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaa gatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagat cgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccct atggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgt atgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaac ggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggaggctcaggtggatcctc aggtgagctaatcaaggaaaatatgagaagtaagctatacttagaggggtccgtcaacgg tcaccagtttaaatgcactcatgaaggtgaggggaaaccttatgaaggtaagcagactaat cgaataaaagtggtcgagggcggtcctctgccattcgctttcgatattctggccactcacttt atgtatgggtctaaggtctttattaaatacccccgctgatttgccagactactttaaacagtcctt ccctgaaggattcacatgggagcgggtgatggtgttcgaggatggaggcgttcttactgc aactcaggatacttccttgcaagacggggaactgatctacaacgttaaggtccgcggcgt caatttcccagccaatggtccagtgatgcagaagaaaaccttggggtgggagccctcaac ggagacaatgtaccctgcggacggcgggcttgagggtagatgtgataaggcattgaaac tcgtcgggggcggccaccttcatgtgaatttcaagactacatataaaagtaaaaaaccagt caagatgcctggagtgcactacgtggatcgtaggttggagaggataaaagaagccgaca acgaaacttatgtagagcaatatgagcacgccgtggctcgttattccaacttgggcggag gaatggatgaactgtacaag

362	ATG 3818	MKHHHHHHFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSS LLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQ MAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLN YFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDRH ELIKENMRSKLYLEGSVNGHQFKCTHEGEGKPYEGKQT NRIKVVEGGPLPFAFDILATHFMYGSKVFIKYPADLPDYF KQSFPEGFTWERVMVFEDGGVLTATQDTSLQDGELIYN VKVRGVNFPANGPVMQKKTLGWEPSTETMYPADGGLE GRCDKALKLVGGGHLHVNFKTTYKSKKPVKMPGVHYV DRRLERIKEADNETYVEQYEHAVARYSNLGGGMDELYK
363	ATG 3818	Atgaaacatcaccatcaccatcatttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacaga cagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcaga atctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaa gatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagat cgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccct atggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgt atgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaac ggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacagacatgagctaatcaagga aaatatgagaagtaagctatacttagaggggtccgtcaacggtcaccagtttaaatgcact catgaaggtgaggggaaaccttatgaaggtaagcagactaatcgaataaaagtggtcga gggcggtcctctgccattcgctttcgatattctggccactcactttatgtatgggtctaaggtc tttattaaatacccccgctgatttgccagactactttaaacagtccttccctgaaggattcacat gggagcgggtgatggtgttcgaggatggaggcgttcttactgcaactcaggatacttcctt gcaagacggggaactgatctacaacgttaaggtccgcggcgtcaatttcccagccaatg gtccagtgatgcagaagaaaaccttggggtgggagccctcaacggagacaatgtaccct gcggacggcgggcttgagggtagatgtgataaggcattgaaactcgtcgggggcggcc accttcatgtgaatttcaagactacatataaaagtaaaaaaccagtcaagatgcctggagtg cactacgtggatcgtaggttggagaggataaaagaagccgacaacgaaacttatgtaga gcaatatgagcacgccgtggctcgttattccaacttgggcggaggaatggatgaactgta caag
364	LgTrip 2899 (LgTrip 2098+Q42L)	MKHHHHHHHVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVS SLLQNLAVSVTPILRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQ MAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLN YFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPD
365	LgTrip 2899 (LgTrip 2098+Q42L)	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaaca gaccgccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcctaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctg aagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccag atcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgcc ctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggcc gtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtgga acggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgac

[0962]

820	ATG-3930	atgAAACATCACCATCACCATCATgtcTTCACACTCGACG ATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAA CCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGT TTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCAT GAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATC GACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCG CCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGT GGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCC TGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCC GAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGC ATCGCCGTGTTCGACGGCTAA
821	ATG-3930	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDG
822	SmTrip9- 15GS- 단백질 G (ATG 4002)	gggagctccGGTGGTGGCGGGAGCGGAGGTGGAGGctcgAG CGGTATGACGTATAAGTTAATCCTTAATGGTAAAACA TTGAAAGGCGAGACAACTACTGAAGCTGTTGATGCTG CTACTGCAGAAAAAGTCTTCAAACAATACGCTAACGA CAACGGTGTTGACGGTGAATGGACTTACGACGATGCG ACGAAAACCTTTACGGTCACCGAAAAACCAGAAGTGA TCGATGCGTCTGAATTAACACCAGCCGTGACAACTTA CAAACTTGTTATTAATGGTAAAACATTGAAAGGCGAA ACAACTACTGAGGCTGTTGATGCTGCTACTGCAGAGA AGGTGTTCAAACAATATGCGAATGACAACGGTGTTGA CGGTGAGTGGACTTACGACGATGCGACTAAGACCTTT ACAGTTACTGAAAAACCAGAAGTGATCGATGCGTCTG AGTTAACACCAGCCGTGACAACTTACAAACTTGTTATT AATGGTAAAACATTGAAAGGCGAAACAACTACTAAA GCAGTAGACGCAGAAACTGCGGAGAAGGCCTTCAAA CAATACGCTAACGACAACGGTGTTGATGGTGTTTGGA CTTATGATGATGCCACAAAAACCTTTACGGTAACTGA GCATCATCACCATCACCACTAA
823	SmTrip9- 15GS- 단백질 G (ATG 4002)	GSSGGGGSGGGGSSGMTYKLILNGKTLKGETTTEAVDA ATAEKVFKQYANDNGVDGEWTYDDATKTFTVTEKPEVI DASELTPAVTTYKLVINGKTLKGETTTEAVDAATAEKVF KQYANDNGVDGEWTYDDATKTFTVTEKPEVIDASELTP AVTTYKLVINGKTLKGETTTKAVDAETAEKAFKQYAND NGVDGVWTYDDATKTFTVTEHHHHHH

[0963]

[0964]

830	ATG-3929	atgAAACATCACCATCACCATCATgtcTTCACACTCGACG ATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAA CCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGT TTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCAT GAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATC GACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCG CCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGT GGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCC TGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCC GAACAAGCTGAACTATTTCGGATAA
831	ATG-3929	Mkhhhhhhvftlddfvgdweqtaaynldqvleqggvssllqnlavsvtpimrivrsg enalkidihviipyeglsadqmaqieevfkvvypvddhhfkvilpygtlvidgvtpnk lnyfg
832	ATG-3930	atgAAACATCACCATCACCATCATgtcTTCACACTCGACG ATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAA CCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGT TTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCAT GAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATC GACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCG CCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGT GGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCC TGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCC GAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGC ATCGCCGTGTTCGACGGCTAA
833	ATG-3930	Mkhhhhhhvftlddfvgdweqtaaynldqvleqggvssllqnlavsvtpimrivrsg enalkidihviipyeglsadqmaqieevfkvvypvddhhfkvilpygtlvidgvtpnk lnyfgrpyegiavfdg
834	ATG-3931	atgAAACATCACCATCACCATCATgtcTTCACACTCGACG ATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAA CCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGT TTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCAT GAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATC GACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCG CCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGT GGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCC TGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCC GAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGC

		ATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAG GGACCCTGTAA
835	ATG-3931	Mkhhhhhhvftlddfvgdweqtaaynldqvleqggvssllqnlavsvtpimrivrsg enalkidihviipyeglsadqmaqieevfkvvypvddhhfkvilpygtlvidgvtpnk lnyfgrpyegiavfdgkkitttgtl
836	ATG-3932	atgAAACATCACCATCACCATCATgtcTTCACACTCGACG ATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTACAA CCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGT TTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCAT GAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATC GACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCG CCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGT GGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCC TGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCC GAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGC ATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAG GGACCCTGTGGAACGGCTAA
837	ATG-3932	Mkhhhhhhvftlddfvgdweqtaaynldqvleqggvssllqnlavsvtpimrivrsg enalkidihviipyeglsadqmaqieevfkvvypvddhhfkvilpygtlvidgvtpnk lnyfgrpyegiavfdgkkitttgtlwng
838	ATG-4808	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcttcacactcgacgatttcg ttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggagg tgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccgga gcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcg ccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatc actttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagct gaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactac cacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgact aa

[0965]

839	ATG-4808	Mvsvsgwrlfkkisftlddfvgdweqtaaynldqvleqggvssllqnlavsvtpimri vrsgenalkidihviipyeglsadqmaqieevfkvvypvddhhfkvilpygtlvidgv tpnklnyfgrpyegiavfdgkkitttgtlwngnkiiderlitpd
840	ATG-4809	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggcagctccggtttcaca ctcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtcctt gaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatga ggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatga aggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgt ggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacg ccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaa aaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctga tcaccccgactaa
841	ATG-4809	MVSVSGWRLFKKISGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQ VLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIP YEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVID GVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIID ERLITPD
842	ATG-4810	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctc gagcggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacct ggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgta actccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtc atcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaag gtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatc gacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgt gttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcg acgagcgcctgatcaccccgactaa
843	ATG-4810	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAY NLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDI HVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYG TLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNG NKIIDERLITPD
844	ATG-4811	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctc gagcggtggctcgagcggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacag ccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatct cgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagat cgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcga agaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatgg cacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatga

[0966]

		aggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggc aacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgactaa
845	ATG-4811	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQ TAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENA LKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVI LPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLITPD
846	ATG-4812	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctc gagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtttcacactcgacgatttcgttggggactg ggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtt tgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaa atgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaat ggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtg atcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcg gacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggac cctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgactaa
847	ATG-4812	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGGSSGFTLDDFVGD WEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRS GENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDH HFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKIT TTGTLWNGNKIIDERLITPD
848	ATG-4813	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctc gagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtttcacactcgacgatt tcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacaggga ggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccg gagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgag cgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatca tcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaag ctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcact accacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccg actaa

[0967]

849	ATG-4813	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGGSSGGSSGFTLDD FVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMR IVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDG KKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
850	ATG-4814	Atggtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctcgagcg gtggctcgagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtttcacactcgacgatttcgttg gggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgt gtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagc ggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgcc gaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcact ttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctga actatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactacca cagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgactaa
851	ATG-4814	MVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGGSSGGSSGFTLDDFV GDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIV RSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDD HHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKI TTTGTLWNGNKIIDERLITPD
852	ATG-4815	Atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcat catcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggt ggtgtacccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgacgtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagc taa
853	ATG-4815	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYE GIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDVSVSGWRLF KKIS
854	ATG-4816	Atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcat catcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggt ggtgtacccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac

[0968]

		gagcgcctgatcacccccgacggctcgagcggtgtttccgtgagcggctggcggctgtt caagaagattagctaa
855	ATG-4816	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYE GIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDGSSGVSVSG WRLFKKIS
856	ATG-4817	Atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcat catcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggt ggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgacggctcgagcggtggctcgagcggtgtttccgtgagcg gctggcggctgttcaagaagattagctaa
857	ATG-4817	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYE GIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDGSSGGSSGV SVSGWRLFKKIS
858	ATG-4818	Atggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcat catcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggt ggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgacggctcgagcggtggctcgagcggtgtgagcggctgg cggctgttcaagaagattagctaa
859	ATG-4818	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYE GIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDGSSGGSSGV SGWRLFKKIS

[0969]

860	ATG-4819	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcttcacactcgacgatttcg ttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggagg tgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccgga gcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcg ccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatc actttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagct gaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactac cacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcaccccgac catcaccatcaccatcattaa
861	ATG-4819	MVSVSGWRLFKKISFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQ GGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGL SADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTP NKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLIT PDHHHHHH
862	ATG-4820	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggcagctccggtttcaca ctcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtcctt gaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatga ggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatga aggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgt ggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacg ccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaa aaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctga tcacccccgaccatcaccatcaccatcattaa
863	ATG-4820	MVSVSGWRLFKKISGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQ VLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIP YEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVID GVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIID ERLITPDHHHHHH
864	ATG-4821	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctc gagcggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacct ggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgta actccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtc atcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaag gtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatc gacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgt gttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcg acgagcgcctgatcaccccgaccatcaccatcaccatcattaa

[0970]

865	ATG-4821	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAY NLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDI HVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYG TLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNG NKIIDERLITPDHHHHHH
866	ATG-4822	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctc gagcggtggctcgagcggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacag ccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatct cgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagat cgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcga agaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatgg cacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatga aggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggc aacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgaccatcaccatcaccatcattaa
867	ATG-4822	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQ TAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENA LKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVI LPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTL WNGNKIIDERLITPDHHHHHH
868	ATG-4823	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctc gagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtttcacactcgacgatttcgttggggactg ggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtt tgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaa atgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaat ggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtg atcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcg gacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggac cctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgaccatcaccatc accatcattaa
869	ATG-4823	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGGSSGFTLDDFVGD WEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRS GENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDH HFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKIT TTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[0971]

870	ATG-4824	Atggtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctcgagcg gtggctcgagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtttcacactcgacgatttcgttg gggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgt gtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagc ggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgcc gaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcact ttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctga actatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactacca cagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgaccat caccatcaccatcattaa
871	ATG-4824	MVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGGSSGGSSGFTLDDFV GDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIV RSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDD HHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKI TTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH
872	ATG-4825	Atggtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggctcgagcggtggctc gagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtggctcgagcggtttcacactcgacgatt tcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacaggga ggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccg gagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgag cgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatca tcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaag ctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcact accacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccg accatcaccatcaccatcattaa
873	ATG-4825	MVSVSGWRLFKKISGSSGGSSGGSSGGSSGGSSGFTLDD FVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMR IVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDG KKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH
874	ATG-4826	Atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaac agacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgc agaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcaccccgacgtttccgtgagcggctg gcggctgttcaagaagattagctaa

[0972]

875	ATG-4826	MKHHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDV SVSGWRLFKKIS
876	ATG-4827	Atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaac agacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgc agaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctcgagcggtgtttc cgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagctaa
877	ATG-4827	MKHHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDG SSGVSVSGWRLFKKIS
878	ATG-4828	Atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaac agacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgc agaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtgg aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctcgagcggtggct cgagcggtgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagctaa
879	ATG-4828	MKHHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDG SSGGSSGVSGWRLFKKIS
880	ATG-4829	Atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaac agacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgc agaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggc cgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtgg

[0973]

		aacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctcgagcggtggct cgagcggtgtttccgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagctaa
881	ATG-4829	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDG SSGGSSGVSVSGWRLFKKIS
882	ATG-2623	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtca tcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaagg tggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcat caccatcaccactaa
883	ATG-2623	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYE GIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTI NSHHHHHH
884	ATG-3745	atggtgagcggctggcggctgttcaagaagattagccaccatcaccatcaccatcatcact tcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaa gtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgat catgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatccc gtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgta ccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggg gttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgac ggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagc gcctgatcacccccgactaa
885	ATG-3745	MVSGWRLFKKISHHHHHHHHHFTLDDFVGDWEQTAAYN LDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIH VIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTL VIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNK IIDERLITPD

[0974]

886	ATG-3746	atgaaacatcaccatcaccatcatgtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggc agctccggtttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaac ctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccg taactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgt catcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaa ggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaa tcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgcc gtgttcgacggcaaaaagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattat cgacgagcgcctgatcacccccgactaa
887	ATG-3746	MKHHHHHHHVSGWRLFKKISGSSGFTLDDFVGDWEQTA AYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALK IDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILP YGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLW NGNKIIDERLITPD
888	ATG-4632	atggtgagcggctggcggctgttcaagaagattagcggcagctccggtttcacactcgac gatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaaca gggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggatt gtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggt ctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggat gatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccga acaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaaaag atcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcac ccccgaccatcaccatcaccatcattaa
889	ATG-4632	MVSGWRLFKKISGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVL EQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYE GLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGV TPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERL ITPDHHHHHH
890	ATG-2757	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtca tcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaagg tggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacgagaacaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcat caccatcaccactaa

[0975]

891	ATG-2757	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYE GIAVFDGKKITVTGTLWNENKIIDERLITPDGSMLFRVTI NSHHHHHH
892	ATG-2760	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtca tcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaagg tggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcgttaaaattatcgacg agcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcatc accatcaccactaa
893	ATG-2760	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEV FKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYE GIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMLFRVTI NSHHHHHH
894	ATG-3882	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatccaaaggatggtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtca tcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaagg tggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcat caccatcaccactaa
895	ATG-3882	MVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEE VFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRP YEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRV TINSHHHHHH
896	ATG-3901	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactggaagcagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatccaaaggatggtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtca tcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaagg tggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac

[0976]

		gagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcat caccatcaccactaa
897	ATG-3901	MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEE VFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRP YEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRV TINSHHHHHH
898	ATG-3945	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactggaagcagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatccaaaggatggtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtca tcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaagg tggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacgacgtcaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagccatcat caccatcaccactaa
899	ATG-3945	MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEE VFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRP YEGIAVFDGKKITVTGTLWNDVKIIDERLITPDGSMLFRV TINSHHHHHH
890	ATG-3984	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactggaagcagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatccaaaggatggtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtca tcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaagg tggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacgacgtcaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgacggctccatgtccttccgagtaaccatcaacagccatcat caccatcaccactaa
891	ATG-3984	MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEE VFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRP YEGIAVFDGKKITVTGTLWNDVKIIDERLITPDGSMSFRV TINSHHHHHH

[0977]

892	ATG-4147	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactggaagcagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatccaaaggatggtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtca tcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaagg tggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgacggctccatgtccttccgagtaaccatcaacagccatcat caccatcaccactaa
893	ATG-4147	MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEE VFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRP YEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMSFRV TINSHHHHHH
894	ATG-4166	atggtcttcacactcgaagatttcgttggggactggaagcagacagccgcctacaacctg gaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaa ctccgatccaaaggatggtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgacatccatgtca tcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaagg tggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgccctatggcacactggtaatcg acggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgt tcgacggcaaaaagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcgtcaaaattatcgac gagcgcctgatcacccccgacggctccatgtccttccgagtaaccatcaacagccatcat caccatcaccactaa
895	ATG-4166	MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEE VFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRP YEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRV TINSHHHHHH
908	ATG-5037	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGA CGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTAC AACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCA GTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATC ATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGA TCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGG TGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATC CTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGC CGAACAAGCTGAACTATTTCGGACACCCGTATGAAGG CATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACA GGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGC GCCTGATCACCCCCGACTAA

[0978]

[0979]

909	ATG-5037	MKHHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGHPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
910	ATG-5038	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGA CGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTAC AACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCA GTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATC ATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGA TCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGG TGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATC CTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGC CGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGG CATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATCACTACCACA GGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGC GCCTGATCACCCCCGACTAA
911	ATG-5038	MKHHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGEKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
912	ATG-5039	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGA CGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTAC AACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCA GTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATC ATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGA TCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGG TGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATC CTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGC CGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGG CATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACA GGGACCCTGCCTAACGGCAACAAAATTATCGACGAGC GCCTGATCACCCCCGACTAA

913	ATG-5039	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLPNGNKIIDERLITPD
914	ATG-5040	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGA CGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTAC AACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCA GTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATC ATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGA TCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGG TGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATC CTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGC CGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGG CATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACA GGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGC GCCTGATCGATCCCGACTAA
915	ATG-5040	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLIDPD
916	ATG-5041	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGA CGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTAC AACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCA GTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATC ATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGA TCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGG TGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATC CTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGC CGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGG CATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACA GGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGC GCCTGATCACCGATGACTAA

[0980]

[0981]

917	ATG-5041	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITDD
918	ATG-5135	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGA CGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTAC AACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCA GTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATC ATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGA TCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGG TGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATC CTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGC CGAACAAGCTGAACTATTTCGGACACCCGTATGAAGG CATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATCACTACCACA GGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGC GCCTGATCACCCCCGACTAA
919	ATG-5135	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
920	ATG-5146	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGA CGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTAC AACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCA GTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATC ATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGA TCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGG TGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATC CTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGC CGAACAAGCTGAACTATTTCGGACACCCGTATGAAGG CATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATCACTACCACA GGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGC GCCTGATCGATCCCGACTAA

921	ATG-5146	MKHHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTLWNGNKIIDERLIDPD
922	ATG-5158	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGA CGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTAC AACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCA GTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATC ATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGA TCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGG TGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATC CTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGC CGAACAAGCTGAACTATTTCGGACACCCGTATGAAGG CATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATCACTACCACA GGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGC GCCTGATCGATGATGACTAA
923	ATG-5158	MKHHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKL NYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTLWNGNKIIDERLIDDD
924	ATG-5260	ATGAAACATCACCATCACCATCATGATTTCACACTCG ACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTA CAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCC AGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGAT CATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAG ATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGA GCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAA GGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTG ATCCTGCCCATCGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTA CGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACACCCGTATGA AGGCATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATCACTACC ACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACG AGCGCCTGATCGATCCCGACTAA

[0982]

925	ATG-5260	MKHHHHHHDFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPIGTLVIDGVTPNKL NYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTLWNGNKIIDERLIDPD
926	ATG-5266	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGA CGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTAC AACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCA GTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATC ATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGA TCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGG TGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATC CTGCCCATCGGCACACTGGTAATCGACGGGGAGACGC CGAACAAGCTGAACTATTTCGGACACCCGTATGAAGG CATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATCACTACCACA GGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGC GCCTGATCGATCCCGACTAA
927	ATG-5266	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPIGTLVIDGETPNKL NYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTLWNGNKIIDERLIDPD
928	ATG-5267	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGA CGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTAC AACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCA GTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATC ATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGA TCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGG TGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATC CTGCCCATCGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGC CGAACAAGCTGAACTATTTCGGACACCCGTATGAAGG CATCGCCGATTTCGACGGCGAGAAGATCACTACCACA GGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGC GCCTGATCGATCCCGACTAA

[0983]

[0984]

929	ATG-5267	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPIGTLVIDGVTPNKL NYFGHPYEGIADFDGEKITTTGTLWNGNKIIDERLIDPD
930	ATG-5278	ATGAAACATCACCATCACCATCATGTCTTCACACTCGA CGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTAC AACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCA GTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATC ATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGA TCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGG TGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATC CTGCCCATCGGCACACTGGTAATCGACGGGGAGACGC CGAACAAGCTGAACTATTTCGGACACCCGTATGAAGG CATCGCCGATTTCGACGGCGAGAAGATCACTACCACA GGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGC GCCTGATCGATCCCGACTAA
931	ATG-5278	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPIGTLVIDGETPNKL NYFGHPYEGIADFDGEKITTTGTLWNGNKIIDERLIDPD
932	ATG-4794	atgaaacatcaccatcaccatcatgtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaaca gacagccgcctacaacctggaccaagtccttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgca gaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccct gaagatcgacatccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggccca gatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaaggtgatcctgc cctatggcacactggtaatcgac
933	ATG-4794	MKHHHHHHVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGV SSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVID

[0985] 표 9. 예시적인 펩타이드 서열

Pep ID	서열번호	서열
86	824	VSGWRLFKKIS
229	825	VSGWRLFKKI
289	826	VSVSGWRLFKKIS
521	827	GKMLFRVTINSWK
543	366	WNGNKIIDERLITPD
544	367	KKITTTGTLWNGR
545	368	RPYEGIAVFDGK
591	369	GKMLFRVTIWKVSVSGWRLFKKIS
592	370	GKMLFRVTIWKVSGWRLFKKIS
593	371	GSMKFRVTINSWKVSVSGWRLFKKIS
594	372	GSMKFRVTINSWKVSGWRLFKKIS
595	373	GSMKFRVTINSWKNVTGYRLFKKISN
596	374	GSMKFRVTINSWKVTGYRLFEKIS
597	375	GSMKFRVTIWKVSVSGWRLFKKIS
598	376	GSMKFRVTIWKVSGWRLFKKIS
599	377	GRMLFRVTINSWKVSVSGWRLFKKIS
600	378	GRMLFRVTINSWKVSGWRLFKKIS
601	379	GRMLFRVTIWKVSVSGWRLFKKIS
602	380	GRMLFRVTIWKVSGWRLFKKIS
603	381	GSMLFRVTINSVSVSGWRLFKKIS
604	382	GSMLFKVTINSVSGWRLFKKIS
605	383	GSMLFQVTINSVSGWRLFKKIS

[0986]

606	384	GSMLFEVTINSVSGWRLFKKIS
607	385	GSMLFNVTINSVSGWRLFKKIS
608	386	GRPYEGIAVFDGKKITTTGTL
609	387	GSMKFRVTINSWKVTGYRLFEKES
610	388	GSMKFRVTINSWKVEGYRLFEKIS
611	389	KKITTTGTLWNGNKIIDERLITPD
612	390	WNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINS
671	391	GKMLFRVTIQKWK
668	392	GKMLFRVTIGKWK
727	393	GKMLFRVTIGRWK
669	394	GKMLFRVTIGNWK
674	395	GKMLFRVTIQNWK
702	396	GKMLFRVTIDKWK
703	397	GKMLFRVTIEKWK
705	810	EKMLFRVTIESWK
724	811	EKLLFRVTIESWK
725	812	EKLLFRVTIESYK
730	398	GKMLFRVTIERWK
731	399	GKMLFRVTIDRWK
738	400	DKMLFRVTIQKWK
739	401	DKMLFRVTIGKWK
848	402	DKMLFRVTIGRWK
740	403	DKMLFRVTIGNWK
741	404	DKMLFRVTIQNWK

[0987]

[0988]

732	405	DKMLFRVTIDKWK
742	406	DKMLFRVTIEKWK
735	407	DKMLFRVTIERWK
733	408	DKMLFRVTIDRWK
759	816	DKLLFTVTIEKYK
798	409	RPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPD
849	410	EKMLFRVTIQKWK
708	411	EKMLFRVTIGKWK
709	412	EKMLFRVTIGRWK
775	413	DKMLFTVTIQKVSGWRLFKKIS
788	414	DKLLFTVTIEKVSGWRLFKKIS
789	415	DKLLFTVTIEKWKVSGWRLFKKIS
790	416	DKLLFTVTIEKYKVSGWRLFKKIS
792	417	DKLLFTVTIEKYKVSVSGWRLFKKIS
795	418	KKMLFRVTIQKVSGWRLFKKIS
797	419	KKMLFRVTIQKWKVSVSGWRLFKKIS
796	420	KKMLFRVTIQKWKVSGWRLFKKIS
804	421	DKLLFTVTIGKVSGWRLFKKIS
805	422	DKLLFTVTIGKYKVSGWRLFKKIS
806	423	DKLLFTVTIGKYKVSVSGWRLFKKIS
807	424	DKLLFTVTIGKWKVSVSGWRLFKKIS
808	425	DKLLFTVTIQKVSGWRLFKKIS
813	426	KKMLFTVTIQKVSGWRLFKKIS
816	427	KKLLFRVTIQKVSGWRLFKKIS

[0989]

825	428	DKLLFTVTIEKVSGWRLFKKI
826	429	DKLLFTVTIEKYKVSVSGWRLFKKI
827	430	DRLLFTVTIERVSGWRLFKKIS
831	431	EKLLFTVTIEKVSGWRLFKKIS
832	432	KKLLFTVTIGKVSGWRLFKKIS
833	433	GSMRFRVTINSWRVTGYRLFERES
834	434	GSMKFRVTINSVTGYRLFEKES
844	435	KKITTTGTLWNGNKIID
845	436	ERLITPDGSMLFRVTINSVSGWRLFKKIS
846	437	GRPYEGIAVDFGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDGSML FRVTINSVSGWRLFKKIS
847	438	GVTPNKLNYFGRPYEGIAVDFGKKITTTGTLWNGNKIID ERLITPDGSMLFRVTINSVSGWRLFKKIS
850	439	EKMLFRVTIGNWK
851	440	EKMLFRVTIQNWK
706	441	EKMLFRVTIDKWK
707	442	EKMLFRVTIEKWK
737	443	EKMLFRVTIERWK
736	444	EKMLFRVTIDRWK
760	445	KKMLFRVTIQKWK
852	446	KKMLFRVTIGKWK
853	447	KKMLFRVTIGRWK
854	448	KKMLFRVTIGNWK
855	449	KKMLFRVTIQNWK
856	450	KKMLFRVTIDKWK

[0990]

857	451	KKMLFRVTIEKWK
858	452	KKMLFRVTIERWK
859	453	KKMLFRVTIDRWK
860	454	RKMLFRVTIQKWK
861	455	RKMLFRVTIGKWK
862	456	RKMLFRVTIGRWK
863	457	RKMLFRVTIGNWK
864	458	RKMLFRVTIQNWK
865	459	RKMLFRVTIDKWK
866	460	RKMLFRVTIEKWK
867	461	RKMLFRVTIERWK
868	462	RKMLFRVTIDRWK
656	463	EQMLFRVTINSWK
869	464	SRMLFRVTINSWK
533	465	GEMLFRVTINSWK
690	466	GKMKFRVTINSWK
678	467	GKMLFRVKINSWK
679	468	GKMLFRVRINSWK
681	469	GKMLFRVDINSWK
663	470	GKMLFRVTIDSWK
743	471	GKMLFRVTINKWK
714	472	EKMLFKVTIQKWK
870	473	EKMLFTVTIQKWK
871	474	EKMLFKVTIDKWK

872	475	EKMLFTVTIDKWK
873	476	EKMLFKVTIGRWK
744	477	DKMLFKVTIQKWK
745	478	DKMLFTVTIQKWK
874	479	DKMLFKVTIDKWK
875	480	DKMLFTVTIDKWK
876	481	GKMLFKVTIEKWK
877	482	GKMLFTVTIEKWK
748	483	DKMLFKVTIGKWK
749	484	DKMLFTVTIGKWK
878	485	DKMLFKVTIGNWK
879	486	DKMLFKVTIQNWK
781	487	GKMLFKVTINKWK
782	488	GKMLFTVTINKWK
752	489	DKMLFKVTIEKWK
753	490	DKMLFTVTIEKWK
750	491	DKLLFKVTIGKWK
786	492	DKMLFTVTINKWK
756	493	DKLLFTVTIQKWK
757	494	DKLLFTVTIQKYK
758	495	DKLLFTVTIEKWK
759	496	DKLLFTVTIEKYK
793	497	DKLLFTVTIGKWK
794	498	DKLLFTVTIGKYK

[0991]

[0992]

799	499	DKLLFTVTINKWK
800	500	DKLLFTVTINKYK
780	501	GKMLFRVTINS
765	502	DKMLFTVTIQK
779	503	DKMLFKVTIQK
820	504	DKLLFTVTIGK
819	505	DKMLFTVTIGK
822	506	DKMLFTVTIEK
821	507	DKLLFTVTIEK
627	508	*DKMLFRVTINSWK
628	509	*EKMLFRVTINSWK
629	510	*RKMLFRVTINSWK
630	511	*KKMLFRVTINSWK
631	512	*HKMLFRVTINSWK
632	513	*GLMLFRVTINSWK
633	514	*GQMLFRVTINSWK
634	515	*GTMLFRVTINSWK
635	516	*GKLLFRVTINSWK
636	517	*GKMLFKVTINSWK
637	518	*GKMLFRVTIQSWK
638	519	*GKMLFRVTIDSWK
639	520	*GKMLFRVTIGSWK
640	521	*GKMLFRVTINTWK
641	522	*GKMLFRVTINNWK

[0993]

642	523	*GKMLFRVTINQWK
643	524	*GKMLFRVTINPWK
644	525	*GKMLFRVTINKWK
645	526	*GKMLFRVTINSWQ
646	527	*GKMLFRVTINSWN
647	528	*GKMLFRVTINSWT
648	529	*GKMLFRVTINSWH
649	530	*GKMLFRVTINSWP
650	531	*GKMLFRVTINSWR
677	532	GKMKFRVTIDSWK
680	533	GKMLFRVEINSWK
682	534	GKMLFRVQINSWK
683	535	GKMKFRVKINSWK
684	536	GKMKFRVRINSWK
685	537	GKMKFRVEINSWK
686	538	GKMKFRVDINSWK
687	539	GKMKFRVQINSWK
688	540	GKMKFRVNINSWK
689	541	GKMKFRVSINSWK
613	542	GKMLFRVNINSWK
614	543	GKMLFRVSINSWK
615	544	GKMLFRVWINSWK
616	545	GKMSFRVTINSWK
617	546	GKMWFRVTINSWK

[0994]

618	547	GKMNFRVTINSWK
619	548	GSMLFRVTINSYK
620	549	GKMLFRVTINSYK
621	550	GKMLFRVTIKSWK
622	551	GKMLFRVTIESWK
716	552	GKMKFRVTIQSWK
717	553	GKMKFRVTIESWK
718	554	GKMKFRVTIKSWK
719	555	GKMKFRVTIRSWK
651	556	RLMLFRVTINSWK
652	557	RQMLFRVTINSWK
653	558	KLMLFRVTINSWK
654	559	KQMLFRVTINSWK
655	560	ELMLFRVTINSWK
657	561	DLMLFRVTINSWK
658	562	DQMLFRVTINSWK
659	563	DKMLFRVTINSWK
660	564	EKMLFRVTINSWK
661	565	RKMLFRVTINSWK
662	566	KKMLFRVTINSWK
665	567	GKMLFRVTIGSWK
667	568	GKMLFRVTINKWK
670	569	GKMLFRVTISKWK
671	570	GKMLFRVTIQKWK

672	571	GKMLFRVTITKWK
673	572	GKMLFRVTIKKWK
675	573	GKMLFKVTINSWK
676	574	RLMLFRVTIGKWK
701	575	GKMLFRVTINRWK
710	576	EKMLFTVTIGKWK
711	577	EKLLFTVTIGKWK
712	578	EKMLFTVTIGRWK
720	579	EKMLFTVTIEKWK
722	580	DKMLFRVTIESWK
726	581	EKLLFRVTIGKYK
746	582	DKLLFKVTIQKWK
747	583	DKLLFKVTIQKYK
751	584	DKLLFKVTIGKYK
754	585	DKLLFKVTIEKWK
755	586	DKLLFKVTIEKYK
761	587	KKLLFRVTIQKWK
762	588	DRMLFRVTIQRWR
766	589	ERMLFRVTIGRWR
768	590	GRMLFRVTINRWR
770	591	DRMLFRVTIERWR
783	592	DKMLFKVTIQKYK
784	593	DKMLFRVTINKWK
785	594	DKMLFKVTIEKYK

[0995]

787	595	DKMLFKVTINKWK
693	900	GRMLFRVTINSWR
691	901	VSGWRLFRRIS
895	902	GRLLFVVVIERYR
937	903	VSGWRLFRRISC
938	904	GRMLFRVTINSWRC
939	905	GRLLFTVTIERYRC
840	906	GKLLFVVVIEKYK
900	907	GKLLFVTIEKVSGWRLFKKIS
*말단 비차단됨		

[0996]

[0997] 표 10. 예시적인 루시퍼라제 기본 서열

Pep ID	서열 번호	서열
LgTrip 3546 – WT 가닥 9 – HiBiT	788	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVS VTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKV VYPVDDHHFKVILPYGTLVID**GVTPNKLNYFGRPYEGIAV FDG**KKITTTGTL**WNGNKIIDERLITPD**GSMLFRVTINS**VSG WRLFKKIS**
LgTrip 3546 – WT 가닥 9 – SmBiT	789	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVS VTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKV VYPVDDHHFKVILPYGTLVID**GVTPNKLNYFGRPYEGIAV FDG**KKITTTGTL**WNGNKIIDERLITPD**GSMLFRVTINS**VTG YRLFEEIL**
LgTrip 3546 (1-5)	790	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVS VTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKV VYPVDDHHFKVILPYGTLVID
LgTrip 3546 (1-6)	791	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVS VTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKV VYPVDDHHFKVILPYGTLVID**GVTPNKLNYFGRPYEGIAV FDG**
LgTrip 3546 (1-7)	792	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVS VTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKV VYPVDDHHFKVILPYGTLVID**GVTPNKLNYFGRPYEGIAV FDG**KKITTTGTL
LgTrip 3546 (1-8)	793	MVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVS VTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKV VYPVDDHHFKVILPYGTLVID**GVTPNKLNYFGRPYEGIAV FDG**KKITTTGTL**WNGNKIIDERLITPD**
LgTrip 3546 (가닥 6-8) – WT 가닥 9 – HiBiT	794	**GVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDG**KKITTTGTL**WNGNKIID ERLITPD**GSMLFRVTINS**VSGWRLFKKIS**
LgTrip 3546 (가닥 7-8) – WT 가닥 9 – HiBiT	795	KKITTTGTL**WNGNKIIDERLITPD**GSMLFRVTINS**VSGWR LFKKIS**
LgTrip 3546 (가닥 8) – WT 가닥 9 – HiBiT	796	**WNGNKIIDERLITPD**GSMLFRVTINS**VSGWRLFKKIS**
WT 가닥 9 – HiBiT	797	GSMLFRVTINS**VSGWRLFKKIS**

[0998]

[0999]

LgTrip 3546 (가닥 6-8) – WT 가닥 9 – SmBiT	798	**GVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDG**KKITTTGTL**WNGNKIID ERLITPD**GSMLFRVTINS**VTGYRLFEEIL**
LgTrip 3546 (가닥 7-8) – WT 가닥 9 – SmBiT	799	KKITTTGTL**WNGNKIIDERLITPD**GSMLFRVTINS**VTGYRL FEEIL**
LgTrip 3546 (가닥 8) – WT 가닥 9 – SmBiT	800	**WNGNKIIDERLITPD**GSMLFRVTINS**VTGYRLFEEIL**
WT 가닥 9 – SmBiT	801	GSMLFRVTINS**VTGYRLFEEIL**
β6-유사	817	**GVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDG**
β7-유사	818	KKITTTGTL
β8-유사	819	**WNGNKIIDERLITPD**

[1000]

[1001] 표 11. 예시적인 폴리펩타이드

명칭	폴리펩타이드 작제물 설명
ATG-2623	LgBiT-6His
ATG-3745	HiBiT-8His-LgTrip
ATG-3746	6His-HiBiT-4GS-LgTrip
ATG-4632	HiBiT-4GS-LgTrip-6His
ATG-4808	VS-HiBiT-0GS-LgTrip
ATG-4809	VS-HiBiT-4GS-LgTrip

[1002]

ATG-4810	VS-HiBiT-8GS-LgTrip
ATG-4811	VS-HiBiT-12GS-LgTrip
ATG-4812	VS-HiBiT-16GS-LgTrip
ATG-4813	VS-HiBiT-20GS-LgTrip
ATG-4814	HiBiT-20GS-LgTrip
ATG-4815	LgTrip-0GS-VS-HiBiT
ATG-4816	LgTrip-4GS-VS-HiBiT
ATG-4817	LgTrip-8GS-VS-HiBiT
ATG-4818	LgTrip-8GS-HiBiT
ATG-4819	VS-HiBIT-0GS-LgTrip-6His
ATG-4820	VS-HiBiT-4GS-LgTrip-6His
ATG-4821	VS-HiBiT-8GS-LgTrip-6His
ATG-4822	VS-HiBiT-12GS-LgTrip-6His
ATG-4823	VS-HiBiT-16GS-LgTrip-6His
ATG-4824	HiBiT-20GS-LgTrip-6His
ATG-4825	VS-HiBiT-20GS-LgTrip-6His
ATG-4826	6His-LgTrip-0GS-VS-HiBiT
ATG-4827	6His-LgTrip-4GS-VS-HiBiT
ATG-4828	6His-LgTrip-8GS-HiBiT
ATG-4829	6His-LgTrip-8GS-VS-HiBiT

[1003]

[1004] 5333에 대한 돌연변이

[1005] ATG-5538 (I41T) 뉴클레오타이드 (서열번호 934)

[1006] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGACCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1007] ATG-5538 (I41T) 아미노산 (서열번호 935)

[1008] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPTQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1009] ATG-5339 (K11N) 뉴클레오타이드 (서열번호 936)

[1010] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAACCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1011] ATG-5339 (K11N) 아미노산 (서열번호 937)

[1012] VFTLEDFVGDWNQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1013] ATG-5340 (R152Q) 뉴클레오타이드 (서열번호 938)

[1014] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC

GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCAAGTAACCATCAACAGC

[1015] ATG-5340 아미노산 (서열번호 939)

[1016] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1017] ATG-5407 V135A 뉴클레오타이드 (서열번호 940)

[1018] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGCC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1019] ATG-5407 V135A 아미노산 (서열번호 941)

[1020] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1021] ATG-5408 D156N 뉴클레오타이드 (서열번호 942)

[1022] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAACCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCGACAGC

[1023] ATG-5408 D156N 아미노산 (서열번호 943)
VFTLEDFVGDWNQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTIDS

[1024] ATG-5409 H57Q 뉴클레오타이드 (서열번호 944)

[1025] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCAAGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1026] ATG-5409 H57Q 아미노산 (서열번호 945)

[1027] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIQVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1028] ATG-5411 N33K+I155V 뉴클레오타이드 (서열번호 946)

[1029] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAA
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCACGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCGTCAACAGC

[1030] ATG-5411 N33K+I155V 아미노산 (서열번호 947)

[1031] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQKLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTVNS

[1032] ATG-5412 I54V+L127A 뉴클레오타이드 (서열번호 948)

[1033] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGGTCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGCAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1034] ATG-5412 I54V+L127A 아미노산 (서열번호 949)

[1035] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKVDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITATGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1036] ATG-5413 M44L+V135A 뉴클레오타이드 (서열번호 950)

[1037] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGTTGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGCC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1038] ATG-5413 M44L+V135A 아미노산 (서열번호 951)

[1039] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRLVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1040] ATG-5414 V119A 뉴클레오타이드 (서열번호 952)

[1041] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGCGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1042] ATG-5414 V119A (아미노산) (서열번호 953)

[1043] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAAFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1044] ATG-5416 D9A+H57Q 뉴클레오타이드 (서열번호 954)

[1045] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGCCTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCAAGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1046] ATG-5416 D9A+H57Q (아미노산) (서열번호 955)

[1047] VFTLEDFVGAWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIQVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1048] ATG-5417 N33D+I41T 뉴클레오타이드 (서열번호 956)

[1049] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTAGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGGAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGACCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1050] ATG-5417 N33D+I41T 아미노산 (서열번호 957)

[1051] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQDLAVSVTPTQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG

VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1052] ATG-5418 Q32R+I155T 뉴클레오타이드 (서열번호 958)

[1053] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAGACAGACTGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCGGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCACCAACAGC

[1054] ATG-5418 Q32R+I155T 아미노산 (서열번호 959)

[1055] VFTLEDFVGDWRQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLRNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTTNS

[1056] ATG-5419 D19V+M106T+V120L 뉴클레오타이드 (서열번호 960)

[1057] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGTCCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACACGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGCTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1058] ATG-5419 D19V+M106T+V120L 아미노산 (서열번호 961)

[1059] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLVQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNTLNYFGRPYEGIAVLDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1060] ATG-5420 I41N+E63G 뉴클레오타이드 (서열번호 962)

[1061] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGAACCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGGAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTGACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1062] ATG-5420 I41N+E63G 아미노산 (서열번호 963)

[1063] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPNQRMVRSGENALKIDIHVIIPYGGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1064] ATG-5421 N50S 뉴클레오타이드 (서열번호 964)

[1065] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAC
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAGTGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1066] ATG-5421 N50S 아미노산 (서열번호 965)

[1067] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGESALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1068] ATG-5432 L3H 뉴클레오타이드 (서열번호 966)

[1069] GTCTTCACACACGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1070] ATG-5432 아미노산 (서열번호 967)

[1071] VFTHEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1072] ATG-5433 T13S 뉴클레오타이드 (서열번호 968)

[1073] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGTCAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1074] ATG-5433 T13S 아미노산 (서열번호 969)

[1075] VFTLEDFVGDWKQSAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1076] ATG-5434 P93H 뉴클레오타이드 (서열번호 970)

[1077] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCACTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1078] ATG-5434 P93H 아미노산 (서열번호 117)

[1079] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1080] ATG-5435 F120L 뉴클레오타이드 (서열번호 118)

[1081] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGCTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATAGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1082] ATG-5435 F120L 아미노산 (서열번호 119)

[1083] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVLDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1084] ATG-5437 S157R 뉴클레오타이드 (서열번호 120)

[1085] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACCGC

[1086] ATG-5437 S157R 아미노산 (서열번호 121)

[1087] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINR

[1088] ATG-5438 H86L 뉴클레오타이드 (서열번호 122)

[1089] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCTTCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG

GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1090] ATG-5438 H86L 아미노산 (서열번호 123)

[1091] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDLHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1092] ATG-5439 M149V 뉴클레오타이드 (서열번호 124)

[1093] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCGTGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1094] ATG-5439 M149V 아미노산 (서열번호 125)

[1095] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSVSFRVTINS

[1096] ATG-5440 I59V 뉴클레오타이드 (서열번호 126)

[1097] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTTGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCGTCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1098] ATG-5440 I59V 아미노산 (서열번호 127)

[1099] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVVIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1100] ATG-5441 D19A 뉴클레오타이드 (서열번호 128)

[1101] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGCCCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1102] ATG-5441 D19A 아미노산 (서열번호 129)

[1103] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLAQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1104] ATG-5442 Q69L+T144S 뉴클레오타이드 (서열번호 130)

[1105] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCTAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTATTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCTCCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1106] ATG-5442 Q69L+T144S 아미노산 (서열번호 131)

[1107] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADLMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLISPDGSMSFRVTINS

[1108] ATG-5456 K11Y 뉴클레오타이드 (서열번호 132)

[1109] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGTACCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1110] ATG-5456 K11Y 뉴클레오타이드 아미노산 (서열번호 596)

[1111] VFTLEDFVGDWYQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1112] ATG-5457 K11R 뉴클레오타이드 (서열번호 597)

[1113] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGCGGCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1114] ATG-5457 K11R 아미노산 (서열번호 598)

[1115] VFTLEDFVGDWRQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1116] ATG-5458 K11L 뉴클레오타이드 (서열번호 599)

[1117] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGCTGCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1118] ATG-5458 K11L 아미노산 (서열번호 600)

[1119] VFTLEDFVGDWLQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1120] ATG-5459 R152Q 뉴클레오타이드 (서열번호 601)

[1121] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAACCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCAGGTAACCATCAACAGC

[1122] ATG-5459 R152Q 아미노산 (서열번호 602)

[1123] VFTLEDFVGDWNQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1124] ATG-5460 N156D 뉴클레오타이드 (서열번호 603)

[1125] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAACCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCGACAGC

[1126] ATG-5460 N156D 아미노산 (서열번호 604)

[1127] VFTLEDFVGDWNQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG

VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTIDS

[1128] ATG-5491 K11Q 뉴클레오타이드 (서열번호 605)

[1129] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGCAGCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1130] ATG-5491 K11Q 아미노산 (서열번호 606)

[1131] VFTLEDFVGDWQQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1132] ATG-5492 K11M 뉴클레오타이드 (서열번호 607)

[1133] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGATGCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1134] ATG-5492 K11M 아미노산 (서열번호 608)

[1135] VFTLEDFVGDWMQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1136] ATG-5493 K11H 뉴클레오타이드 (서열번호 609)

[1137] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGCACCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1138] ATG-5493 K11H 아미노산 (서열번호 610)

[1139] VFTLEDFVGDWHQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1140] ATG-5494 K11F 뉴클레오타이드 (서열번호 611)

[1141] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGTTCCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1142] ATG-5494 K11F 아미노산 (서열번호 612)

[1143] VFTLEDFVGDWFQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1144] ATG-5495 K11W 뉴클레오타이드 (서열번호 613)

[1145] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGTGGCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1146] ATG-5495 K11W 아미노산 (서열번호 614)

[1147] VFTLEDFVGDWWQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1148] ATG-5505 V135A+R152Q 뉴클레오타이드 (서열번호 615)

[1149] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATAGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTACGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGCC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCAGGTAACCATCAACAGC

[1150] ATG-5505 V135A+R152Q 아미노산 (서열번호 616)

[1151] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1152] ATG-5506 V135A+R152Q+N156D 뉴클레오타이드 (서열번호 617)

[1153] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATAGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTACGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGCC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCAGGTAACCATCGACAGC

[1154] ATG-5506 V135A+R152Q+N156D 아미노산 (서열번호 618)

[1155] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTIDS

[1156] ATG-5507 P93H+V135A 뉴클레오타이드 (서열번호 619)

[1157] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATAGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCACTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTACGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGCC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCGAGTAACCATCAACAGC

[1158] ATG-5507 P93H+V135A 아미노산 (서열번호 620)

[1159] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFRVTINS

[1160] ATG-5508 P93H+R152Q 뉴클레오타이드 (서열번호 621)

[1161] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCACTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCAGGTAACCATCAACAGC

[1162] ATG-5508 P93H+R152Q 아미노산 (서열번호 622)

[1163] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1164] ATG-5509 P93H+R152Q+N156D 뉴클레오타이드 (서열번호 623)

[1165] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCACTATGGCACACTGGTAATCGACGGG

GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGTC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCAGGTAACCATCGACAGC

[1166] ATG-5509 P93H+R152Q+N156D 아미노산 (서열번호 624)

[1167] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGVKIIDERLITPDGSMSFQVTIDS

[1168] ATG-5510 P93H+V135A+R152Q 뉴클레오타이드 (서열번호 625)

[1169] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATAGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCACTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTACGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGCC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCAGGTAACCATCAACAGC

[1170] ATG-5510 P93H+V135A+R152Q 아미노산 (서열번호 626)

[1171] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1172] ATG-5511 P93H+V135G+R152Q 뉴클레오타이드 (서열번호 627)

[1173] GTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAAT
CTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCC
GACCAAATGGCCCAGATAGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCACTATGGCACACTGGTAATCGACGGG
GTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTACGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGCGGC
AAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCAGGTAACCATCAACAGC

[1174] ATG-5511 P93H+V135G+R152Q 아미노산 (서열번호 628)

[1175] VFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDG
VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGGKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1176] 5344에 대한 돌연변이

[1177] ATG-5534 P93H+V135A+R152Q (코돈 최적화된 5510) 뉴클레오타이드 (서열번호 629)

[1178] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTATGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGAtaaactcg

[1179] ATG-5534 P93H+V135A+R152Q (코돈 최적화된 5510) 아미노산 (서열번호 630)

[1180] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1181] ATG-5535 P93H+V135A+R152Q+N156D 뉴클레오타이드 (서열번호 631)

[1182] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTATGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAGACTCG

[1183] ATG-5535 P93H+V135A+R152Q+N156D 아미노산 (서열번호 632)

[1184] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTID

[1185] ATG-5536 E4D+V135A+R152Q 뉴클레오타이드 (서열번호 633)

[1186] TTCACTTTGGACGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTATGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACCATATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1187] ATG-5536 E4D+V135A+R152Q 아미노산 (서열번호 634)

[1188] FTLDDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1189] ATG-5537 E4D+Q42M+P93H+V135A+R152Q 뉴클레오타이드 (서열번호 635)

[1190] TTCACTTTGGACGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATAATGCGTATGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCGT

[1191] ATG-5537 E4D+Q42M+P93H+V135A+R152Q 아미노산 (서열번호 636)

[1192] FTLDDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1193] 5534에 대한 돌연변이

[1194] ATG-5652 5534+Y16F Q20P Q152H 뉴클레오타이드 (서열번호 637)

[1195] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATTCAACTTAGACCCAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTATGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGCTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCACGTTACGATAAACTCG

[1196] ATG-5652 5534+Y16F Q20P Q152H 아미노산 (서열번호 638)

[1197] FTLEDFVGDWKQTAAFNLDPVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFHVTINS

[1198] ATG-5653 5534+M106R,Y114F,E4E 뉴클레오타이드 (서열번호 639)

[1199] TTCACTTTGGAGGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTATGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACAGGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTTTGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1200] ATG-5653 5534+M106R,Y114F,E4E 아미노산 (서열번호 640)

[1201] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNRLNYFGRPFEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1202] ATG-5654 5534+M44V 뉴클레오타이드 (서열번호 641)

[1203] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTGTGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACAGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1204] ATG-5654 5534+M44V (아미노산) (서열번호 642)

[1205] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRVVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1206] ATG-5655 5534+M44I 뉴클레오타이드 (서열번호 643)

[1207] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTATAGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1208] ATG-5655 5534+M44I 아미노산 (서열번호 644)

[1209] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1210] ATG-5656 5534+A35A,P40P,M106R 뉴클레오타이드 (서열번호 645)

[1211] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCTGTTAGTGTTACGCCAATACAACGTATGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACAGGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1212] ATG-5656 5534+A35A,P40P,M106R 아미노산 (서열번호 646)

[1213] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNRLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1214] ATG-5657 5534+M106T 뉴클레오타이드 (서열번호 647)

[1215] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTATGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACACGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1216] ATG-5657 5534+M106T 아미노산 (서열번호 648)

[1217] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNTLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1218] ATG-5659 5534+M106K+L30L+K136E 뉴클레오타이드 (서열번호 649)

[1219] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTGTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTATGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACAAGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCGAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1220] ATG-5659 5534+M106K+L30L+K136E 아미노산 (서열번호 650)

[1221] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAEIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1222] ATG-5660 5534+V36G,N50N,A14A 뉴클레오타이드 (서열번호 651)

[1223] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCGGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGGTAGTGTTACGCCTATACAACGTATGGTGAGATCGGGAGAAAACGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG

ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1224] ATG-5660 5534+V36G,N50N,A14A 아미노산 (서열번호 652)

[1225] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAGSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1226] ATG-5661 5534+A15A,A67A,M106L,L107L,I138K 뉴클레오타이드 (서열번호 653)

[1227] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCGTACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTATGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCTGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACTTGTTGAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAAAAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1228] ATG-5661 5534+A15A,A67A,M106L,L107L,I138K 아미노산 (서열번호 654)

[1229] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNLLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIKDERLITPDGSMSFQVTINS

[1230] ATG-5662 5534+D5G, A35T, L92F, D100V, R141G, L1142S 뉴클레오타이드 (서열번호 655)

[1231] TTCACTTTGGAAGGTTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
ACAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTATGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTTCACTATGGAACTTTAGTTATAGTCGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGGGATCAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1232] ATG-5662 5534+D5G, A35T, L92F, D100V, R141G, L1142S 아미노산 (서열번호 656)

[1233] FTLEGFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLTVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVIFHYGTLVIVGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDEGSITPDGSMSFQVTINS

[1234] ATG-5676 5534+M44K 뉴클레오타이드 (서열번호 657)

[1235] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTAAGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGAtaaactcg

[1236] ATG-5676 5534+M44K 아미노산 (서열번호 658)

[1237] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRKVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1238] ATG-5677 5534+M44E 뉴클레오타이드 (서열번호 659)

[1239] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTGAGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1240] ATG-5677 5534+M44E 아미노산 (서열번호 660)

[1241] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQREVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1242] ATG-5678 5534+M44A 뉴클레오타이드 (서열번호 661)

[1243] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTGCGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1244] ATG-5678 5534+M44A 아미노산 (서열번호 662)

[1245] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRAVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1246] ATG-5679 M44C 뉴클레오타이드 (서열번호 663)

[1247] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTTGTGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1248] ATG-5679 M44C 아미노산 (서열번호 664)

[1249] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRCVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1250] ATG-5680 M44W 뉴클레오타이드 (서열번호 665)

[1251] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTTGGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCGT

[1252] ATG-5680 M44W 아미노산 (서열번호 666)

[1253] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRWVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1254] ATG-5681 M44G 뉴클레오타이드 (서열번호 667)

[1255] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTGGGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1256] ATG-5681 M44G 아미노산 (서열번호 668)

[1257] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRGVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1258] ATG-5682 M44H 뉴클레오타이드 (서열번호 669)

[1259] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTCATGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1260] ATG-5682 M44H 아미노산 (서열번호 670)

[1261] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRHVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV

TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1262] ATG-5683 M44S 뉴클레오타이드 (서열번호 671)

[1263] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTAGTGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1264] ATG-5683 M44S 아미노산 (서열번호 672)

[1265] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRSVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1266] ATG-5684 M44Q 뉴클레오타이드 (서열번호 673)

[1267] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTCAGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1268] ATG-5684 M44Q 아미노산 (서열번호 674)

[1269] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRQVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1270] ATG-5685 5534+M44R 뉴클레오타이드 (서열번호 675)

[1271] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTCGGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1272] ATG-5685 5534+M44R 아미노산 (서열번호 676)

[1273] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRRVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1274] ATG-5686 5534+M44T 뉴클레오타이드 (서열번호 677)

[1275] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTACGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1276] ATG-5686 5534+M44T 아미노산 (서열번호 678)

[1277] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRTVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1278] ATG-5687 5534+M44Y 뉴클레오타이드 (서열번호 679)

[1279] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTTATGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1280] ATG-5687 5534+M44Y 아미노산 (서열번호 680)

[1281] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRYVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1282] ATG-5688 5534+M44L 뉴클레오타이드 (서열번호 681)

[1283] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTCTGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1284] ATG-5688 5534+M44L 아미노산 (서열번호 682)

[1285] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRLVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1286] ATG-5689 5534+M44P 뉴클레오타이드 (서열번호 683)

[1287] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTCCTGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1288] ATG-5689 5534+M44P 아미노산 (서열번호 684)

[1289] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRPVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1290] ATG-5590 5534+M44F 뉴클레오타이드 (서열번호 685)

[1291] TTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCGCTTTTACAGAATTTG
GCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTTTTGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAAGGATTATCGGCAGAC
CAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTAGTTATAGACGGTGTG
ACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTATGGAACGGAGCCAAG
ATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGATAAACTCG

[1292] ATG-5590 5534+M44F 아미노산 (서열번호 686)

[1293] FTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRFVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV
TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1294] ATG-5788 뉴클레오타이드 (서열번호 687)

[1295] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1296] ATG-5788 아미노산 (서열번호 688)

[1297] MKHHHHHHHAIAMVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1298] ATG-5789 뉴클레오타이드 (서열번호 689)

[1299] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac

atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacaagtccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1300] ATG-5789 아미노산 (서열번호 690)

[1301] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDKSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1302] ATG-5790 뉴클레오타이드 (서열번호 691)

[1303] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacaag
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1304] ATG-5790 아미노산 (서열번호 692)

[1305] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINKVSGWRLFKKIS

[1306] ATG-5791 뉴클레오타이드 (서열번호 693)

[1307] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcgag
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1308] ATG-5791 아미노산 (서열번호 694)

[1309] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGEKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1310] ATG-5792 뉴클레오타이드 (서열번호 695)

[1311] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1312] ATG-5792 아미노산 (서열번호 696)

[1313] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1314] ATG-5793 뉴클레오타이드 (서열번호 697)

[1315] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatccagggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1316] ATG-5793 아미노산 (서열번호 698)

[1317] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTIQGVSGWRLFKKIS

[1318] ATG-5794 뉴클레오타이드 (서열번호 699)

[1319] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacaagaagatgctgttccgagtaaccatccagaag
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1320] ATG-5794 아미노산 (서열번호 700)

[1321] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDKKMLFRVTIQKVSGWRLFKKIS

[1322] ATG-5795 뉴클레오타이드 (서열번호 701)

[1323] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1324] ATG-5795 아미노산 (서열번호 702)

[1325] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1326] ATG-5796 뉴클레오타이드 (서열번호 703)

[1327] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacacccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1328] ATG-5796 아미노산 (서열번호 704)

[1329] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGHPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1330] ATG-5797 뉴클레오타이드 (서열번호 705)

[1331] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggcaagatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1332] ATG-5797 아미노산 (서열번호 706)

[1333] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGKMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1334] ATG-5798 뉴클레오타이드 (서열번호 707)

[1335] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcgatcccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1336] ATG-5798 아미노산 (서열번호 708)

[1337] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLIDPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1338] ATG-5799 뉴클레오타이드 (서열번호 709)

[1339] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggatttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1340] ATG-5799 아미노산 (서열번호 710)

[1341] MKHHHHHHHAIAMDFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1342] ATG-5800 뉴클레오타이드 (서열번호 711)

[1343] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1344] ATG-5800 아미노산 (서열번호 712)

[1345] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1346] ATG-5801 뉴클레오타이드 (서열번호 713)

[1347] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgcccatcggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1348] ATG-5801 아미노산 (서열번호 714)

[1349] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPIGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1350] ATG-5802 뉴클레오타이드 (서열번호 715)

[1351] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac

atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gtgaccggctggcggctgtgcgaacgcattctg

[1352] ATG-5802 아미노산 (서열번호 716)

[1353] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVTGWRLCERIL

[1354] ATG-5803 뉴클레오타이드 (서열번호 717)

[1355] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggatttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgcccatcggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacacccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcgag
aagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcgatcccgacaagaagatgctgttccgagtaaccatccagaag
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1356] ATG-5803 아미노산 (서열번호 718)

[1357] MKHHHHHHHAIAMDFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPIGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTLWNGNKIIDERLIDPDKKMLFRVTIQKVSGWRLFKKIS

[1358] ATG-5804 뉴클레오타이드 (서열번호 719)

[1359] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggatttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatcatgaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgcccatcggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacacccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcgag
aagatcactaccacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcgatcccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1360] ATG-5804 아미노산 (서열번호 720)

[1361] MKHHHHHHHAIAMDFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPIGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTLWNGNKIIDERLIDPDKKMLFRVTIQKVSGWRLFKKIS

[1362] 실시예 52- 원형 치환된 LgBiT

[1363] ATG-4992 PEP78-8GS-LGTRIP3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 721)

[1364] ATGAACGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCAACGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAG
ACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGG
AGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTG
TACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTAT
GAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCAC
CATCACCATCAT

[1365] ATG-4992 PEP78-8GS-LGTRIP3546-6HIS 아미노산 (서열번호 722)

[1366] MNVSGWRLFKKISNGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVV
YPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1367] ATG-4993 PEP79-8GS-LGTRIP3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 723)

[1368] ATGAACGTGACCGGCTACCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCAACGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAG
ACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGG
AGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTG
TACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTAT
GAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCAC

CATCACCATCAT

[1369] ATG-4993 PEP79-8GS-LGTRIP3546-6HIS 아미노산 (서열번호 724)

[1370] MNVTGYRLFKKISNGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVV
YPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1371] ATG-4994 PEP99-8GS-LGTRIP3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 725)

[1372] ATGGTGACCGGCTACCGGCTGTTCGAGAAGATTAGCGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCC
GCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGT
GAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCT
GTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGC
ATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCACCATCAC
CATCAT

[1373] ATG-4994 PEP99-8GS-LGTRIP3546-6HIS 아미노산 (서열번호 726)

[1374] MVTGYRLFEKISGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYP
VDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1375] ATG-4995 PEP128-8GS-LGTRIP3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 727)

[1376] ATGGTGACCGGCTACCGGCTGTTCGAGAAGATTCTGGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCC
GCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGT
GAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCT
GTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGC
ATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCACCATCAC
CATCAT

[1377] ATG-4995 PEP128-8GS-LGTRIP3546-6HIS 아미노산 (서열번호 728)

[1378] MVTGYRLFEKILGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYP
VDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1379] ATG-4996 HIBIT-8GS-LGTRIP3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 729)

[1380] ATGGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCC
GCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGT
GAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCT
GTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGC
ATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCACCATCAC
CATCAT

[1381] ATG-4996 HIBIT-8GS-LGTRIP3546-6HIS 아미노산 (서열번호 730)

[1382] MVSGWRLFKKISGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYP
VDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1383] ATG-4997 HIBIT-STOG-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 731)

[1384] ATGGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTGGCGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCC
GCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGT
GAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCT
GTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGC
ATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCACCATCAC
CATCAT

[1385] ATG-4997 HIBIT-STOG-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 아미노산 (서열번호 732)

[1386] MVSGWRLFKKIGGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYP

VDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1387] ATG-4998 HIBIT-ISTOSG-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 733)

[1388] ATGGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGTCGGGCGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCC
GCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGT
GAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCT
GTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGC
ATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCACCATCAC
CATCAT

[1389] ATG-4998 HIBIT-ISTOSG-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 아미노산 (서열번호 734)

[1390] MVSGWRLFKKSGGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYP
VDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1391] ATG-4999 HIBIT-DELETE IS-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 735)

[1392] ATGGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCCTAC
AACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAAAAT
GCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGAT
GATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCC
GTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCACCATCACCATCAT

[1393] ATG-4999 HIBIT-DELETE IS-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 뉴클레오타이드 아미노산 (서열번호 736)

[1394] MVSGWRLFKKGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVD
DHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1395] ATG-5000 HIBIT-DELETE S-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 737)

[1396] ATGGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCC
TACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAA
AATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTG
GATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATC
GCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCACCATCACCAT
CAT

[1397] ATG-5000 HIBIT-DELETE S-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 아미노산 (서열번호 738)

[1398] MVSGWRLFKKIGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV
DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1399] ATG-5001 VSHIBIT-ISTOSG-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 739)

[1400] ATGGTTTCCGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGTCGGGCGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAG
ACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGG
AGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTG
TACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTAT
GAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCAC
CATCACCATCAT

[1401] ATG-5001 VSHIBIT-ISTOSG-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 아미노산 (서열번호 740)

[1402] MVSVSGWRLFKKSGGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVV
YPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1403] ATG-5002 VSHIBIT-STOG-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 741)

[1404] ATGGTTTCCGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTGGCGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAG
ACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGG

AGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTG
TACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTAT
GAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCAC
CATCACCATCAT

[1405] ATG-5002 VSHIBIT-STOG-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 아미노산 (서열번호 742)

[1406] MVSVSGWRLFKKIGGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVV
YPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1407] ATG-5003 VSHIBIT-DELETE IS-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 743)

[1408] ATGGTTTCCGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCC
GCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGT
GAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCT
GTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGC
ATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCACCATCAC
CATCAT

[1409] ATG-5003 VSHIBIT-DELETE IS-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 아미노산 (서열번호 744)

[1410] MVSVSGWRLFKKGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYP
VDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1411] ATG-5004 VSHIBIT-DELETE S-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 745)

[1412] ATGGTTTCCGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACA
GCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGC
GGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTAC
CCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAA
GGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCACCAT
CACCATCAT

[1413] ATG-5004 VSHIBIT-DELETE S-8GS-LGTRIP-3546-6HIS 아미노산 (서열번호 746)

[1414] MVSVSGWRLFKKIGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVY
PVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1415] ATG-5485 PEP78-5GS-LGTRIP3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 747)

[1416] ATGAACGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCAACGGCTCGAGCGGTTCGTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCCGCC
TACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGTGAA
AATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTG
GATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATC
GCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCACCATCACCAT
CAT

[1417] ATG-5485 PEP78-5GS-LGTRIP3546-6HIS 아미노산 (서열번호 748)

[1418] MNVSGWRLFKKISNGSSGSFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPV
DDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1419] ATG-5486 PEP78-6GS-LGTRIP3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 749)

[1420] ATGAACGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCAACGGCTCGAGCGGTGGCTCGTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACAGCC
GCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGCGGT
GAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCT
GTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGC
ATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCACCATCAC
CATCAT

[1421] ATG-5486 PEP78-6GS-LGTRIP3546-6HIS 아미노산 (서열번호 750)

[1422] MNVSGWRLFKKISNGSSGGSFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYP
VDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1423] ATG-5487 PEP78-7GS-LGTRIP3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 751)

[1424] ATGAACGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCAACGGCTCGAGCGGTGGCTCGGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAGACA
GCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGGAGC
GGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTAC
CCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAA
GGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCACCAT
CACCATCAT

[1425] ATG-5487 PEP78-7GS-LGTRIP3546-6HIS 아미노산 (서열번호 752)

[1426] MNVSGWRLFKKISNGSSGGSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVY
PVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1427] ATG-5488 PEP78-9GS-LGTRIP3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 753)

[1428] ATGAACGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCAACGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAA
CAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTC
CGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTG
GTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGGCCG
TATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCAT
CACCATCACCATCAT

[1429] ATG-5488 PEP78-9GS-LGTRIP3546-6HIS 아미노산 (서열번호 754)

[1430] MNVSGWRLFKKISNGSSGGSSGGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKV
VYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1431] ATG-5489 PEP78-10GS-LGTRIP3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 755)

[1432] ATGAACGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCAACGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTGGTAGCTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGG
GAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATT
GTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAG
GTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACGG
CCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGAC
CATCACCATCACCATCAT

[1433] ATG-5489 PEP78-10GS-LGTRIP3546-6HIS 아미노산 (서열번호 756)

[1434] MNVSGWRLFKKISNGSSGGSSGGSFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFK
VVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1435] ATG-5490 PEP78-11GS-LGTRIP3546-6HIS 뉴클레오타이드 (서열번호 757)

[1436] ATGAACGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCAACGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTGGTAGCTCGTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGAC
TGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGG
ATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTT
AAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGA
CGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCC
GACCATCACCATCACCATCAT

[1437] ATG-5490 PEP78-11GS-LGTRIP3546-6HIS 아미노산 (서열번호 758)

[1438] MNVSGWRLFKKISNGSSGGSSGGSSFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVF
KVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1439] ATG-5513 4992+R112H+K123E 뉴클레오타이드 (서열번호 759)

[1440] ATGAACGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCAACGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAG
ACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGG
AGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTG
TACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACACCCGTAT
GAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACCATCAC
CATCACCATCAT

[1441] ATG-5513 4992+R112H+K123E 아미노산 (서열번호 760)

[1442] MNVSGWRLFKKISNGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVV
YPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1443] ATG-5514 4992+R112H+T144D 뉴클레오타이드 (서열번호 761)

[1444] ATGAACGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCAACGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAG
ACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGG
AGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTG
TACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACACCCGTAT
GAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCGATCCCGACCATCAC
CATCACCATCAT

[1445] ATG-5514 4992+R112H+T144D 아미노산 (서열번호 762)

[1446] MNVSGWRLFKKISNGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVV
YPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGKKITTTGTLWNGNKIIDERLIDPDHHHHHH

[1447] ATG-5515 4992+R112H+K123E+T144D 뉴클레오타이드 (서열번호 763)

[1448] ATGAACGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCAACGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGACTGGGAACAG
ACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGGATTGTCCGG
AGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTG
TACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGACACCCGTAT
GAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCGATCCCGACCATCAC
CATCACCATCAT

[1449] ATG-5515 4992+R112H+K123E+T144D 아미노산 (서열번호 764)

[1450] MNVSGWRLFKKISNGSSGGSSGFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVV
YPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTLWNGNKIIDERLIDPDHHHHHH

[1451] ATG-5516 5490+R112H+K123E 뉴클레오타이드 (서열번호 765)

[1452] ATGAACGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCAACGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTGGTAGCTCGTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGAC
TGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGG
ATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTT
AAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGA
CACCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCC
GACCATCACCATCACCATCAT

[1453] ATG-5516 5490+R112H+K123E 아미노산 (서열번호 766)

[1454] MNVSGWRLFKKISNGSSGGSSGGSSFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVF
KVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTLWNGNKIIDERLITPDHHHHHH

[1455] ATG-5517 5490+R112H+K123E+T144D 뉴클레오타이드 (서열번호 767)

[1456] ATGAACGTGAGCGGCTGGCGGCTGTTCAAGAAGATTAGCAACGGCTCGAGCGGTGGCTCGAGCGGTGGTAGCTCGTTCACACTCGACGATTTCGTTGGGGAC
TGGGAACAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAGAATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCATGAGG

ATTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGCGCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTT
AAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCCCTATGGCACACTGGTAATCGACGGGGTTACGCCGAACAAGCTGAACTATTTCGGA
CACCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCGAGAAGATCACTACCACAGGGACCCTGTGGAACGGCAACAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCGATCCC
GACCATCACCATCACCATCAT

[1457] ATG-5517 5490+R112H+K123E+T144D 아미노산 (서열번호 768)
MNVSGWRLFKKISNGSSGGSSGGSSFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIMRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVF
KVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGEKITTTGTLWNGNKIIDERLIDPDHHHHHH

[1458] ATG-5810 뉴클레오타이드 (서열번호 769)

[1459] ATGGTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAGCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAG
AATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC
GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCACTATGGCACACTGGTAATCGAC
GGGGTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGC
GCCAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCAGGTAACCATCAACAGC

[1460] ATG-5810 아미노산 (서열번호 770)

[1461] MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVID
GVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1462] ATG-5819 뉴클레오타이드 (서열번호 771)

[1463] ATGGTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAGCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAG
AATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGATAGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC
GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCACTATGGCACACTGGTAATCGAC
GGGGTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGC
GCCAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCAGGTAACCATCAACAGC

[1464] ATG-5819 아미노산 (서열번호 772)

[1465] MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVID
GVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1466] ATG-5820 뉴클레오타이드 (서열번호 773)

[1467] ATGGTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAGCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAG
AATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGGTGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC
GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCACTATGGCACACTGGTAATCGAC
GGGGTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGC
GCCAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCAGGTAACCATCAACAGC

[1468] ATG-5820 아미노산 (서열번호 774)

[1469] MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRVVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVID
GVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1470] ATG-5821 뉴클레오타이드 (서열번호 775)

[1471] ATGGTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAGCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAG
AATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGTTTGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC
GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCACTATGGCACACTGGTAATCGAC
GGGGTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGC
GCCAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCAGGTAACCATCAACAGC

[1472] ATG-5821 아미노산 (서열번호 776)

[1473] MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRFVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVID
GVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1474] ATG-5822 뉴클레오타이드 (서열번호 777)

[1475] ATGGTCTTCACACTCGAAGATTTCGTTGGGGACTGGAAGCAGACAGCCGCCTACAACCTGGACCAAGTCCTTGAACAGGGAGGTGTGTCCAGTTTGCTGCAG
AATCTCGCCGTGTCCGTAACTCCGATCCAAAGGCTGGTCCGGAGCGGTGAAAATGCCCTGAAGATCGACATCCATGTCATCATCCCGTATGAAGGTCTGAGC
GCCGACCAAATGGCCCAGATCGAAGAGGTGTTTAAGGTGGTGTACCCTGTGGATGATCATCACTTTAAGGTGATCCTGCACTATGGCACACTGGTAATCGAC
GGGGTTACGCCGAACATGCTGAACTATTTCGGACGGCCGTATGAAGGCATCGCCGTGTTCGACGGCAAAAAGATCACTGTAACAGGGACCCTGTGGAACGGC
GCCAAAATTATCGACGAGCGCCTGATCACCCCCGACGGCTCCATGTCCTTCCAGGTAACCATCAACAGC

[1476] ATG-5822 아미노산 (서열번호 778)

[1477] MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRLVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVID
GVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1478] 단량체성 LgBiT 서열:

[1479] ATG-5872 뉴클레오타이드 (서열번호 779)

[1480] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacacccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcgag
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1481] ATG-5872 아미노산 (서열번호 780)

[1482] MKHHHHHHHAIAMVFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGEKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1483] ATG-5873 뉴클레오타이드 (서열번호 781)

[1484] atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggatttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcgag
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1485] ATG-5873 아미노산 (서열번호 782)

[1486] MKHHHHHHHAIAMDFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGRPYEGIAVFDGEKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1487] ATG-5874 뉴클레오타이드 (서열번호 783)

[1488] atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggatttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacacccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1489] ATG-5874 아미노산 (서열번호 784)

[1490] MKHHHHHHHAIAMDFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1491] ATG-5875 뉴클레오타이드 (서열번호 785)

[1492] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggatttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac

atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacacccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcgag
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1493] ATG-5875 아미노산 (서열번호 786)

[1494] MKHHHHHHHAIAMDFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGHPYEGIAVFDGEKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1495] ATG-5876 뉴클레오타이드 (서열번호 787)

[1496] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggatttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacacccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcgag
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1497] ATG-5876 아미노산 (서열번호 802)

[1498] MKHHHHHHHAIAMDFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGEKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1499] ATG-5877 뉴클레오타이드 (서열번호 803)

[1500] Atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggatttcacactcgacgatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacaagctgaactatttcggacacccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcgag
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1501] ATG-5877 아미노산 (서열번호 804)

[1502] MKHHHHHHHAIAMDFTLDDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNKLNYFGHPYEGIAVFDGEKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1503] ATG-5878 뉴클레오타이드 (서열번호 805)

[1504] Atgaaacatcatcaccatcaccacgcagaaatcggtactggctttccattcgacccccattatgtggaagtcctgggcgagcgcatgcactacgtcgatgtt
ggtccgcgcgatggcacccctgtgctgttcctgcacggtaacccgacctcctcctacgtgtggcgcaacatcatcccgcatgttgcaccgacccatcgctgc
attgctccagacctgatcggtatgggcaaatccgacaaaccagacctgggttatttcttcgacgaccacgtccgcttcatggatgccttcatcgaagccctg
ggtctggaagaggtcgtcctggtcattcacgactggggctccgctctgggtttccactgggccaagcgcaatccagagcgcgtcaaaggtattgcatttatg
gagttcatccgccctatcccgacctgggacgaatggccagaatttgcccgcgagaccttccaggccttccgcaccaccgacgtcggccgcaagctgatcatc
gatcagaacgtttttatcgagggtacgctgccgatgggtgtcgtccgcccgctgactgaagtcgagatggaccattaccgcgagccgttcctgaatcctgtt
gaccgcgagccactgtggcgcttcccaaacgagctgccaatcgccggtgagccagcgaacatcgtcgcgctggtcgaagaatacatggactggctgcaccag
tcccctgtcccgaagctgctgttctggggcaccccaggcgttctgatcccaccggccgaagccgctcgcctggccaaaagcctgcctaactgcaaggctgtg
gacatcggcccgggtctgaatctgctgcaagaagacaacccggacctgatcggcagcgagatcgcgcgctggctgtcgacgctcgagatttccggcgagcca
accactagcgataacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacagcgttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1505] ATG-5878 아미노산 (서열번호 806)

[1506] MKHHHHHHHAEIGTGFPFDPHYVEVLGERMHYVDVGPRDGTPVLFLHGNPTSSYVWRNIIPHVAPTHRCIAPDLIGMGKSDKPDLGYFFDDHVRFMDAFIEAL
GLEEVVLVIHDWGSALGFHWAKRNPERVKGIAFMEFIRPIPTWDEWPEFARETFQAFRTTDVGRKLIIDQNVFIEGTLPMGVVRPLTEVEMDHYREPFLNPV
DREPLWRFPNELPIAGEPANIVALVEEYMDWLHQSPVPKLLFWGTPGVLIPPAEAARLAKSLPNCKAVDIGPGLNLLQEDNPDLIGSEIARWLSTLEISGEP
TTSDNGSMLFRVTINSVSGWRLFKKIS

[1507] ATG-5879 뉴클레오타이드 (서열번호 807)

[1508] atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactggaagcagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1509] ATG-5879 아미노산 (서열번호 808)

[1510] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1511] ATG-5880 뉴클레오타이드 (서열번호 809)

[1512] atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactggcgccagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtatgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1513] ATG-5880 아미노산 (서열번호 813)

[1514] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWRQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1515] ATG-5881 뉴클레오타이드 (서열번호 814)

[1516] atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgttcgaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1517] ATG-5881 아미노산 (서열번호 815)

[1518] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPFEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1519] ATG-5882 뉴클레오타이드 (서열번호 828)

[1520] atgaaacatcaccatcaccatcatgcgatcgccatggtcttcacactcgaagatttcgttggggactgggaacagacagccgcctacaacctggaccaagtc
cttgaacagggaggtgtgtccagtttgctgcagaatctcgccgtgtccgtaactccgatccaaaggattgtccggagcggtgaaaatgccctgaagatcgac
atccatgtcatcatcccgtatgaaggtctgagcgccgaccaaatggcccagatcgaagaggtgtttaaggtggtgtaccctgtggatgatcatcactttaag
gtgatcctgccctatggcacactggtaatcgacggggttacgccgaacatgctgaactatttcggacggccgtgggaaggcatcgccgtgttcgacggcaaa
aagatcactgtaacagggaccctgtggaacggcaacaaaattatcgacgagcgcctgatcacccccgacggctccatgctgttccgagtaaccatcaacggc
gttagcggctggcgcctgttcaagaagatcagc

[1521] ATG-5882 아미노산 (서열번호 829)

[1522] MKHHHHHHHAIAMVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFK
VILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPWEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINGVSGWRLFKKIS

[1523] ATG-5546 IL6-3xFlag-optRBD-15GS-SmTrip9 (840) 뉴클레오타이드 (서열번호 971)

[1524] atgaactccttctccacaagcgccttcggtccagttgccttctccctgggcctgctcctggtgttgcctgctgccttccctgccccagactacaaagaccat
gacggtgattataaagatcatgacatcgattacaaggatgacgatgacaagagagtccaacctactgaatctattgttagatttcctaatattactaatctt
tgtcctttttggcgaggtgttcaatgccaccagattcgcctctgtgtacgcctggaaccggaagcggatcagcaattgcgtggccgactactccgtgctgtac
aactccgccagcttcagcaccttcaagtgctacggcgtgtcccctaccaagctgaacgacctgtgcttcacaaacgtgtacgccgacagcttcgtgatccgg

ggagatgaagtgcggcagattgcccctggacagacaggcaagatcgccgactacaactacaagctgcccgacgacttcaccggctgtgtgattgcctggaac
agcaacaacctggactccaaagtcggcggcaactacaattacctgtaccggctgttccggaagtccaatctgaagcccttcgagcgggacatctccaccgag
atctatcaggccggcagcacccctttgtaacggcgtggaaggcttcaactgctacttcccactgcagtcctacggctttcagcccacaaatggcgtgggctat
cagccctacagagtggtggtgctgagcttcgaactgctgcatgcccctgccacagtgtgcggccctaagaaaagcaccaatctcgtgaagaacaaatgcgtg
aacttcgggagctccggtggtggcgggagcggaggtggaggctcgagcggtggcaagctcctgttcacggtaaccatcgagaagtataag

[1525] ATG-5546 아미노산 (서열번호 972)

[1526] MNSFSTSAFGPVAFSLGLLLVLPAAFPAPDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYSVLY
NSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTE
IYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFGSSGGGGSGGGGSSGGKLLFTVTIEKYK

[1527] ATG-5541 뉴클레오타이드 IL6-VSHiBiT-optRBD-3xFlag (서열번호 973)

[1528] atgaactccttctccacaagcgccttcggtccagttgccttctccctgggcctgctcctggtgttgcctgctgccttccctgccccagtctccgtgagcggc
tggcggctgttcaagaagattagcgggagctccggtggtggcgggagcggaggtggaggctcgagcggtagagtccaacctactgaatctattgttagatttt
cctaatattactaatctttgtccttttggcgaggtgttcaatgccaccagattcgcctctgtgtacgcctggaaccggaagcggatcagcaattgcgtggcc
gactactccgtgctgtacaactccgccagcttcagcaccttcaagtgctacggcgtgtcccctaccaagctgaacgacctgtgcttcacaaacgtgtacgcc
gacagcttcgtgatccggggagatgaagtgcggcagattgcccctggacagacaggcaagatcgccgactacaactacaagctgcccgacgacttcaccggc
tgtgtgattgcctggaacagcaacaacctggactccaaagtcggcggcaactacaattacctgtaccggctgttccggaagtccaatctgaagcccttcgag
cgggacatctccaccgagatctatcaggccggcagcacccctttgtaacggcgtggaaggcttcaactgctacttcccactgcagtcctacggctttcagccc
acaaatggcgtgggctatcagccctacagagtggtggtgctgagcttcgaactgctgcatgcccctgccacagtgtgcggccctaagaaaagcaccaatctc
gtgaagaacaaatgcgtgaacttcgactacaaagaccatgacggtgattataaagatcatgacatcgattacaaggatgacgatgacaag

[1529] ATG-5541 아미노산 (서열번호 974)

[1530] MNSFSTSAFGPVAFSLGLLLVLPAAFPAPVSVSGWRLFKKISGSSGGGGSGGGGSSGRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVA
DYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE
RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDK

[1531] ATG-5547 뉴클레오타이드 IL6-SmTrip9 (840)-optRBD-3xFlag (서열번호 975)

[1532] atgaactccttctccacaagcgccttcggtccagttgccttctccctgggcctgctcctggtgttgcctgctgccttccctgccccaggcaagctcctgttc
acggtaaccatcgagaagtataaggggagctccggtggtggcgggagcggaggtggaggctcgagcggtagagtccaacctactgaatctattgttagatttt
cctaatattactaatctttgtccttttggcgaggtgttcaatgccaccagattcgcctctgtgtacgcctggaaccggaagcggatcagcaattgcgtggcc
gactactccgtgctgtacaactccgccagcttcagcaccttcaagtgctacggcgtgtcccctaccaagctgaacgacctgtgcttcacaaacgtgtacgcc
gacagcttcgtgatccggggagatgaagtgcggcagattgcccctggacagacaggcaagatcgccgactacaactacaagctgcccgacgacttcaccggc
tgtgtgattgcctggaacagcaacaacctggactccaaagtcggcggcaactacaattacctgtaccggctgttccggaagtccaatctgaagcccttcgag
cgggacatctccaccgagatctatcaggccggcagcacccctttgtaacggcgtggaaggcttcaactgctacttcccactgcagtcctacggctttcagccc
acaaatggcgtgggctatcagccctacagagtggtggtgctgagcttcgaactgctgcatgcccctgccacagtgtgcggccctaagaaaagcaccaatctc
gtgaagaacaaatgcgtgaacttcgactacaaagaccatgacggtgattataaagatcatgacatcgattacaaggatgacgatgacaag

[1533] ATG-5547 아미노산 (서열번호 976)

[1534] MNSFSTSAFGPVAFSLGLLLVLPAAFPAPGKLLFTVTIEKYKGSSGGGGSGGGGSSGRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVA
DYSVLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFE
RDISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFDYKDHDGDYKDHDIDYKDDD

[1535] ATG-5534 뉴클레오타이드 (서열번호 977)

[1536] atggactcgggccgggacttcctgaccctgcacggcctacaggatgatgaggatctacaggcgctgctgaagggcagccagctcctgaaggtgaagtccagc
tcatggaggagagagcggttctacaagttgcaggaggactgcaagaccatctggcaggagtcccgcaaggtcatgcggaccccggagtcccagctgttctcc
atcgaggacattcaggaggtgcgaatggggcaccgcacggagggtctggagaagttcgcccgtgatgtgcccgaggaccgctgcttctccattgtcttcaag
gaccagcgcaatacactagacctcatcgccccatcgccagctgatgcccagcactgggtgctggggctgcacaagatcatccaccactcaggctccatggac
cagcgtcagaagctacagcactggattcactcctgcttgcgaaaagctgacaaaaacaaggacaacaagatgagcttcaaggagctgcagaacttcctgaag
gagctcaacatccagctcggctcttcaggcgcagaaatcggtactggctttccattcgacccccattatgtggaagtcctgggcgagcgcatgcactacgtc
gatgttggtccgcgcgatggcacccctgtgctgttcctgcacggtaacccgacctcctcctacgtgtggcgcaacatcatcccgcatgttgcaccgacccat
cgctgcattgctccagacctgatcggtatgggcaaatccgacaaaccagacctgggttatttcttcgacgaccacgtccgcttcatggatgccttcatcgaa

gccctgggtctggaagaggtcgtcctggtcattcacgactggggctccgctctgggtttccactgggccaagcgcaatccagagcgcgtcaaaggtattgca
tttatggagttcatccgccctatcccgacctgggacgaatggccagaatttgcccgcgagaccttccaggccttccgcaccaccgacgtcggccgcaagctg
atcatcgatcagaacgtttttatcgagggtacgctgccgatgggtgtcgtccgcccgctgactgaagtcgagatggaccattaccgcgagccgttcctgaat
cctgttgaccgcgagccactgtggcgcttcccaaacgagctgccaatcgccggtgagccagcgaacatcgtcgcgctggtcgaagaatacatggactggctg
caccagtcccctgtcccgaagctgctgttctggggcaccccaggcgttctgatcccaccggccgaagccgctcgcctggccaaaagcctgcctaactgcaag
gctgtggacatcggcccgggtctgaatctgctgcaagaagacaacccggacctgatcggcagcgagatcgcgcgctggctgtcgacgctggagatttccggc
ggctcgagcggtgtcTTCACTTTGGAAGATTTCGTGGGTGACTGGAAACAGACTGCAGCATACAACTTAGACCAAGTGTTGGAACAGGGTGGAGTTAGTTCG
CTTTTACAGAATTTGGCAGTTAGTGTTACGCCTATACAACGTATGGTGAGATCGGGAGAAAATGCATTAAAAATAGACATACATGTGATAATACCTTATGAA
GGATTATCGGCAGACCAAATGGCACAGATAGAAGAGGTTTTTAAAGTTGTTTACCCAGTTGATGATCATCACTTTAAAGTTATATTACACTATGGAACTTTA
GTTATAGACGGTGTGACTCCTAACATGTTAAACTATTTCGGTAGACCTTATGAAGGAATAGCAGTTTTCGACGGAAAGAAAATAACGGTTACTGGTACGTTA
TGGAACGGAGCCAAGATAATAGACGAGAGATTAATAACGCCAGACGGAAGTATGAGTTTCCAGGTTACGAtaaactcg

[1537] ATG-5534 아미노산 (서열번호 978)

[1538] MDSGRDFLTLHGLQDDEDLQALLKGSQLLKVKSSSWRRERFYKLQEDCKTIWQESRKVMRTPESQLFSIEDIQEVRMGHRTEGLEKFARDVPEDRCFSIVFK
DQRNTLDLIAPSPADAQHWVLGLHKIIHHSGSMDQRQKLQHWIHSCLRKADKNKDNKMSFKELQNFLKELNIQLGSSGAEIGTGFPFDPHYVEVLGERMHYV
DVGPRDGTPVLFLHGNPTSSYVWRNIIPHVAPTHRCIAPDLIGMGKSDKPDLGYFFDDHVRFMDAFIEALGLEEVVLVIHDWGSALGFHWAKRNPERVKGIA
FMEFIRPIPTWDEWPEFARETFQAFRTTDVGRKLIIDQNVFIEGTLPMGVVRPLTEVEMDHYREPFLNPVDREPLWRFPNELPIAGEPANIVALVEEYMDWL
HQSPVPKLLFWGTPGVLIPPAEAARLAKSLPNCKAVDIGPGLNLLQEDNPDLIGSEIARWLSTLEISGGSSGVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSS
LLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTL
WNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1539] LgBiT* 아미노산 (서열번호 979)

[1540] MVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVID
GVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1541] HaloTag-LgBiT* 아미노산 (서열번호 980)

[1542] MAEIGTGFPFDPHYVEVLGERMHYVDVGPRDGTPVLFLHGNPTSSYVWRNIIPHVAPTHRCIAPDLIGMGKSDKPDLGYFFDDHVRFMDAFIEALGLEEVVL
VIHDWGSALGFHWAKRNPERVKGIAFMEFIRPIPTWDEWPEFARETFQAFRTTDVGRKLIIDQNVFIEGTLPMGVVRPLTEVEMDHYREPFLNPVDREPLWR
FPNELPIAGEPANIVALVEEYMDWLHQSPVPKLLFWGTPGVLIPPAEAARLAKSLPNCKAVDIGPGLNLLQEDNPDLIGSEIARWLSTLEISGGSSGVFTLE
DFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNM
LNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1543] LgBiT*-막 센서 아미노산 (서열번호 981)

[1544] MDSGRDFLTLHGLQDDEDLQALLKGSQLLKVKSSSWRRERFYKLQEDCKTIWQESRKVMRTPESQLFSIEDIQEVRMGHRTEGLEKFARDVPEDRCFSIVFK
DQRNTLDLIAPSPADAQHWVLGLHKIIHHSGSMDQRQKLQHWIHSCLRKADKNKDNKMSFKELQNFLKELNIQLGSSGAEIGTGFPFDPHYVEVLGERMHYV
DVGPRDGTPVLFLHGNPTSSYVWRNIIPHVAPTHRCIAPDLIGMGKSDKPDLGYFFDDHVRFMDAFIEALGLEEVVLVIHDWGSALGFHWAKRNPERVKGIA
FMEFIRPIPTWDEWPEFARETFQAFRTTDVGRKLIIDQNVFIEGTLPMGVVRPLTEVEMDHYREPFLNPVDREPLWRFPNELPIAGEPANIVALVEEYMDWL
HQSPVPKLLFWGTPGVLIPPAEAARLAKSLPNCKAVDIGPGLNLLQEDNPDLIGSEIARWLSTLEISGGSSGVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSS
LLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTL
WNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1545] LgBiT*-핵 센서 아미노산 (서열번호 982)

[1546] MPKKKRKVAEIGTGFPFDPHYVEVLGERMHYVDVGPRDGTPVLFLHGNPTSSYVWRNIIPHVAPTHRCIAPDLIGMGKSDKPDLGYFFDDHVRFMDAFIEAL
GLEEVVLVIHDWGSALGFHWAKRNPERVKGIAFMEFIRPIPTWDEWPEFARETFQAFRTTDVGRKLIIDQNVFIEGTLPMGVVRPLTEVEMDHYREPFLNPV
DREPLWRFPNELPIAGEPANIVALVEEYMDWLHQSPVPKLLFWGTPGVLIPPAEAARLAKSLPNCKAVDIGPGLNLLQEDNPDLIGSEIARWLSTLEISGGS
SGVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVI
DGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINSPKKKRKVPKKKRKVPPPVSKRESKSRSRSKSPPKSPEEEGAVSS

[1547] LgBiT*-미토콘드리아 센서 아미노산 (서열번호 983)

[1548] MSVLTPLLLRGLTGSARRLPVPRAKIHSLGDPMSVLTPLLLRGLTGSARRLPVPRAKIHSLGKLMSVLTPLLLRGLTGSARRLPVPRAKIHSLGDPMSVLTP

LLLRGLTGSARRLPVPRAKIHSLGKLRILQSTVPRARDPPVATMAEIGTGFPFDPHYVEVLGERMHYVDVGPRDGTPVLFLHGNPTSSYVWRNIIPHVAPTH
RCIAPDLIGMGKSDKPDLGYFFDDHVRFMDAFIEALGLEEVVLVIHDWGSALGFHWAKRNPERVKGIAFMEFIRPIPTWDEWPEFARETFQAFRTTDVGRKL
IIDQNVFIEGTLPMGVVRPLTEVEMDHYREPFLNPVDREPLWRFPNELPIAGEPANIVALVEEYMDWLHQSPVPKLLFWGTPGVLIPPAEAARLAKSLPNCK
AVDIGPGLNLLQEDNPDLIGSEIARWLSTLEISGGSSGVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYE
GLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

[1549] LgBiT*-소포체 센서 아미노산 (서열번호 984)

[1550] MLLSVPLLLGLLGLAVAVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVD
DHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINSGSSGMAEIGTGFPFDPHYVEVLGERMHYV
DVGPRDGTPVLFLHGNPTSSYVWRNIIPHVAPTHRCIAPDLIGMGKSDKPDLGYFFDDHVRFMDAFIEALGLEEVVLVIHDWGSALGFHWAKRNPERVKGIA
FMEFIRPIPTWDEWPEFARETFQAFRTTDVGRKLIIDQNVFIEGTLPMGVVRPLTEVEMDHYREPFLNPVDREPLWRFPNELPIAGEPANIVALVEEYMDWL
HQSPVPKLLFWGTPGVLIPPAEAARLAKSLPNCKAVDIGPGLNLLQEDNPDLIGSEIARWLSTLEISGKDEL

[1551] LgBiT*-골지 센서 아미노산 (서열번호 985)

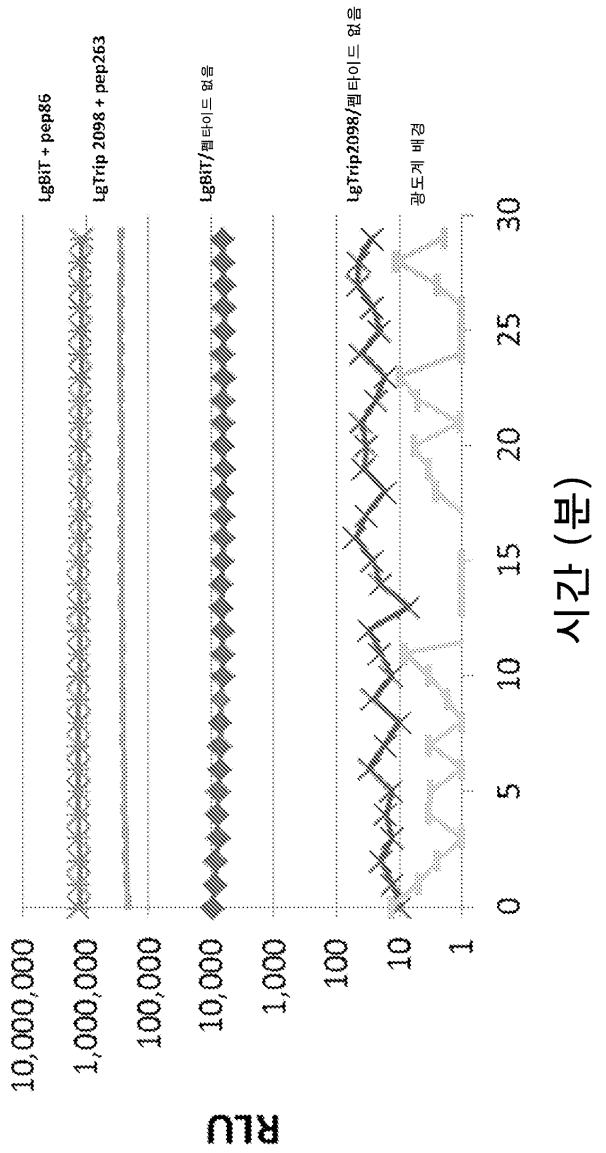
[1552] MAEIGTGFPFDPHYVEVLGERMHYVDVGPRDGTPVLFLHGNPTSSYVWRNIIPHVAPTHRCIAPDLIGMGKSDKPDLGYFFDDHVRFMDAFIEALGLEEVVL
VIHDWGSALGFHWAKRNPERVKGIAFMEFIRPIPTWDEWPEFARETFQAFRTTDVGRKLIIDQNVFIEGTLPMGVVRPLTEVEMDHYREPFLNPVDREPLWR
FPNELPIAGEPANIVALVEEYMDWLHQSPVPKLLFWGTPGVLIPPAEAARLAKSLPNCKAVDIGPGLNLLQEDNPDLIGSEIARWLSTLEISGGSSGVFTLE
DFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNM
LNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINSSGLRSRGEPQQSFSEAQQQLCNTRQEVNELRKLLEEERDQRVAAENALSVA
EEQIRRLEHSEWDSSRTPIIGSCGTQEQALLIDLTSNSCRRTRSGVGWKRVLRSLCHSRTRVPLLAAIYFLMIHVLLILCFTGHL

[1553] LgBiT*-리소좀 센서 아미노산 (서열번호 986)

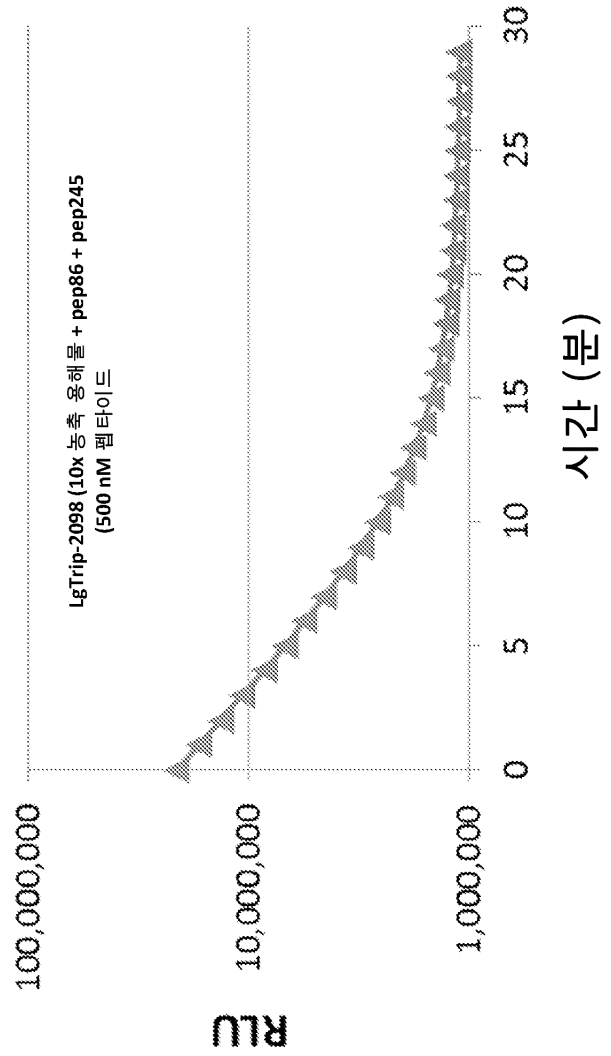
[1554] MAAPGSARRPLLLLLLLLLLGLMHCASAAMFMVKNGNGTACIMANFSAAFSVNYDTKSGPKNMTFDLPSDATVVLNRSSCGKENTSDPSLVIAFGRGHTLTL
NFTRNATRYSVQLMSFVYNLSDTHLFPNASSKEIKTVESITDIRADIDKKYRCVSGTQVHMNNVTVTLHDATIQAYLSNSSFSRGETRCEQDRPSPTTAPPA
PPSPSPSPVPKSPSVDKYNVSGTNGTCLLASMGLQLNLTYERKDNTTVTRLLNINPNKTSASGSCGAHLVTLELHSEGTTVLLFQFGMNASSSRFFLQGIQL
NTILPDARDPAFKAANGSLRALQATVGNSYKCNAEEHVRVTKAFSVNIFKVWVQAFKVEGGQFGSVEECLLDENSMLIPIAVGGALAGLVLIVLIAYLVGRK
RSHAGYQTIKDPPVATMAEIGTGFPFDPHYVEVLGERMHYVDVGPRDGTPVLFLHGNPTSSYVWRNIIPHVAPTHRCIAPDLIGMGKSDKPDLGYFFDDHVR
FMDAFIEALGLEEVVLVIHDWGSALGFHWAKRNPERVKGIAFMEFIRPIPTWDEWPEFARETFQAFRTTDVGRKLIIDQNVFIEGTLPMGVVRPLTEVEMDH
YREPFLNPVDREPLWRFPNELPIAGEPANIVALVEEYMDWLHQSPVPKLLFWGTPGVLIPPAEAARLAKSLPNCKAVDIGPGLNLLQEDNPDLIGSEIARWL
STLEISGGSSGVFTLEDFVGDWKQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRMVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKV
ILHYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGAKIIDERLITPDGSMSFQVTINS

도면

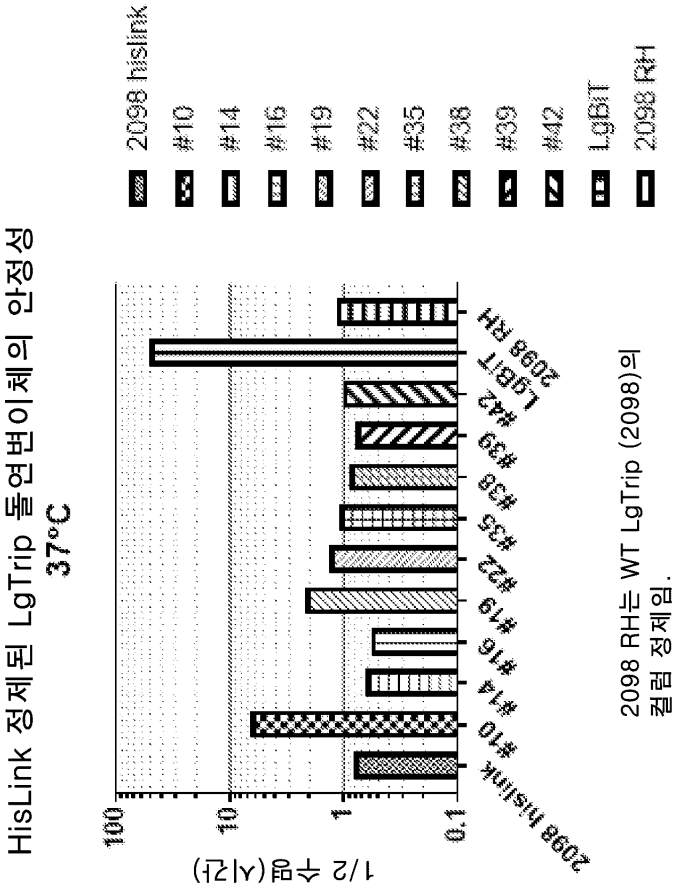
도면1


LgBiT + pep86
LgTrip 2098 + pep263
LgBiT/펩타이드 없음
LgTrip2098/펩타이드 없음
광도계 배경
RLU
10,000,000
1,000,000
100,000
10,000
1,000
100
10
1
0
5
10
15
20
25
30
시간 (분)

도면2

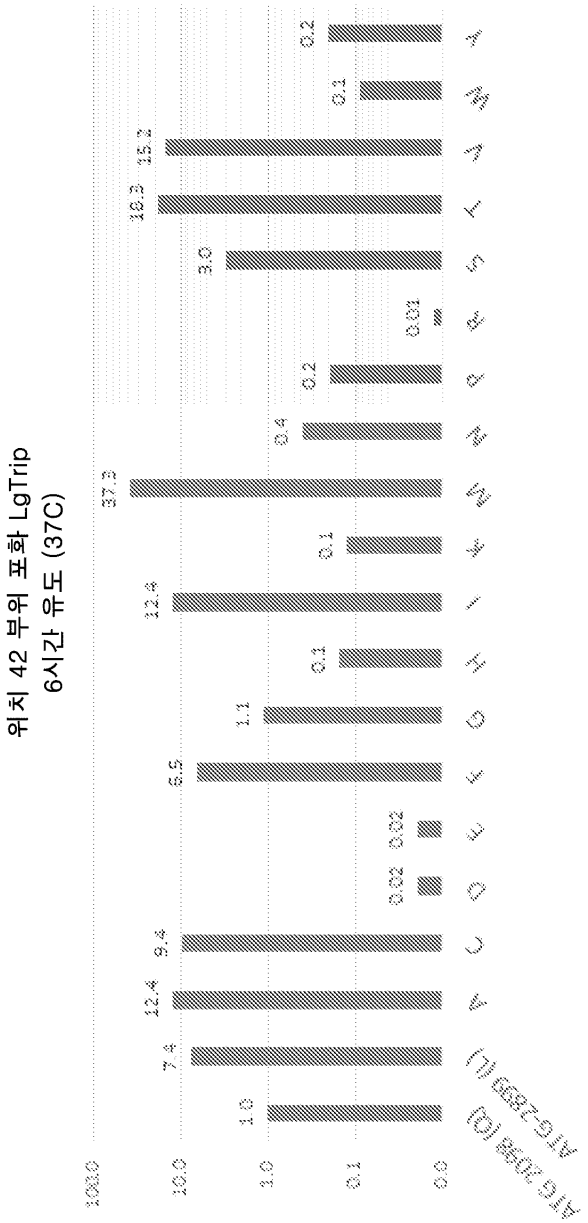

LgTrip-2098 (10x 농축 용해물 + pep86 + pep245
(500 nM 펩타이드
RLU
100,000,000
10,000,000
1,000,000
0
5
10
15
20
25
30
시간 (분)

도면3

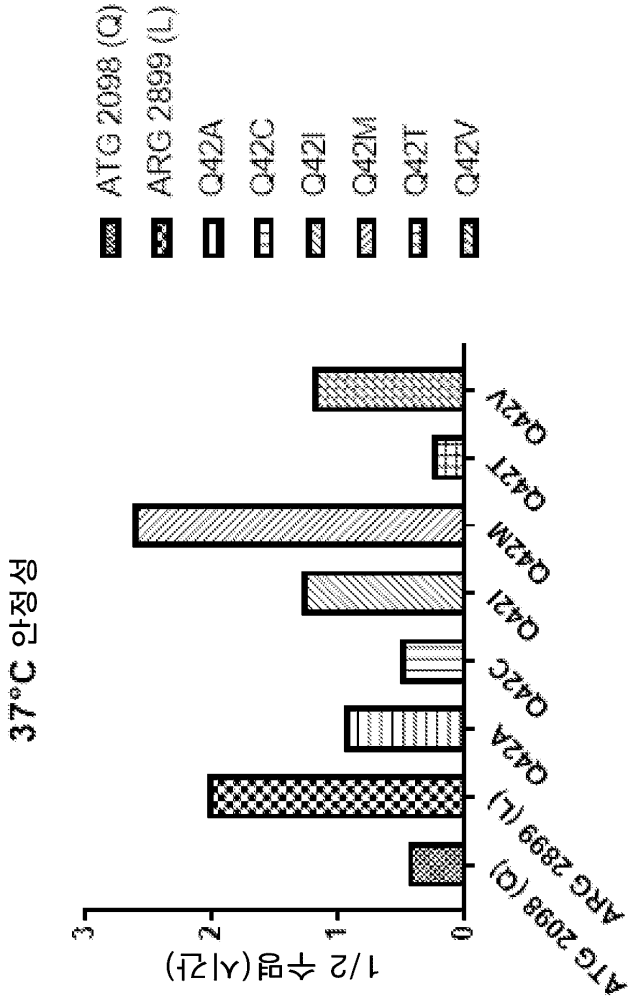


2098 RH는 WT LgTrip (2098)의
컬럼 정제임.

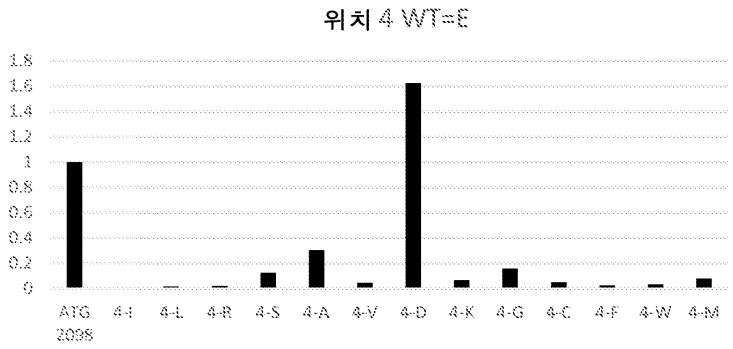
도면4


위치 42 부위 포화 LgTrip
6시간 유도 (37C)
100.0
10.0
1.0
0.1
0.0
1.0
7.4
12.4
9.4
0.02
0.02
6.5
1.1
0.1
12.4
0.1
37.2
0.4
0.2
0.01
3.0
16.3
15.2
0.1
0.2
A
C
D
E
F
G
H
I
K
L
M
N
P
Q
R
S
V
W
Y
Atg 2088 (D)
Atg 2889 (L)

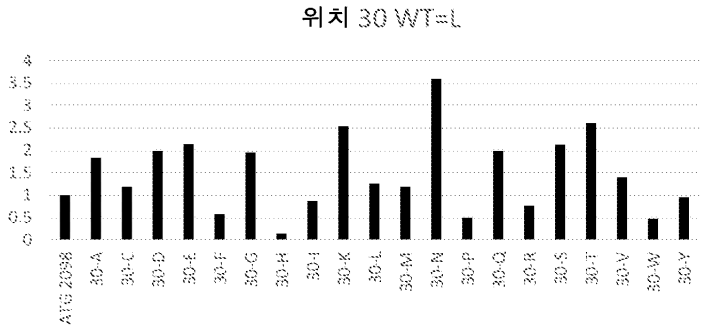
도면5


ATG 2098 (Q)
ARG 2899 (L)
Q42A
Q42C
Q42I
Q42M
Q42T
Q42V
37°C 안정성
1/2 수명(시간)
0
1
2
3

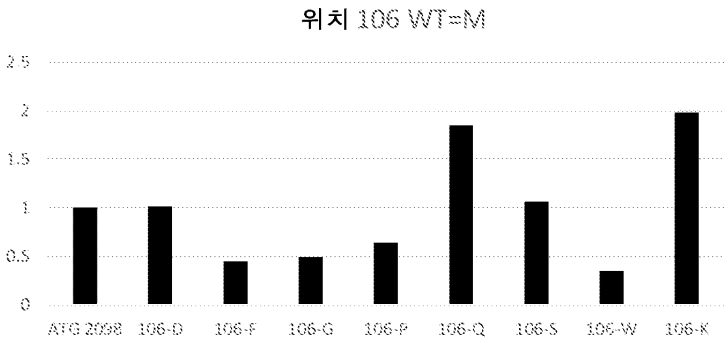
도면6a


위치 4 WT=E
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
ATG 2098
4-I
4-L
4-R
4-S
4-A
4-V
4-D
4-K
4-G
4-C
4-F
4-W
4-M

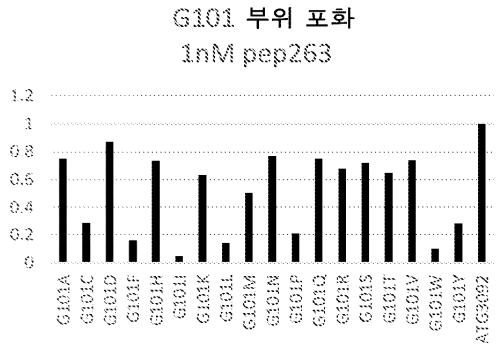
도면6b



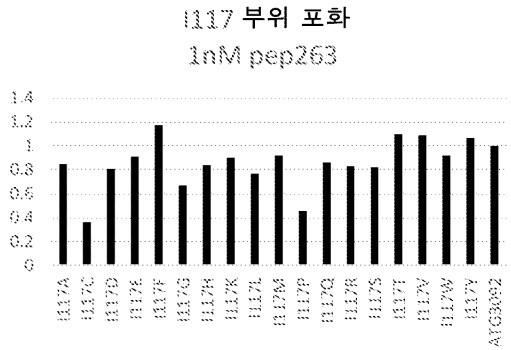
도면6c



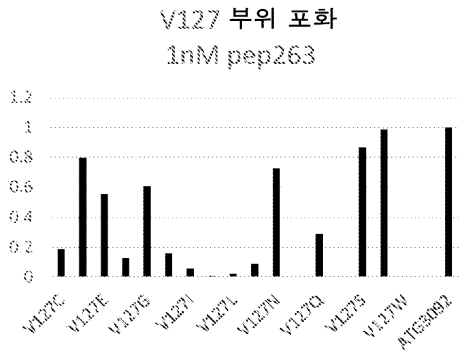
도면7a



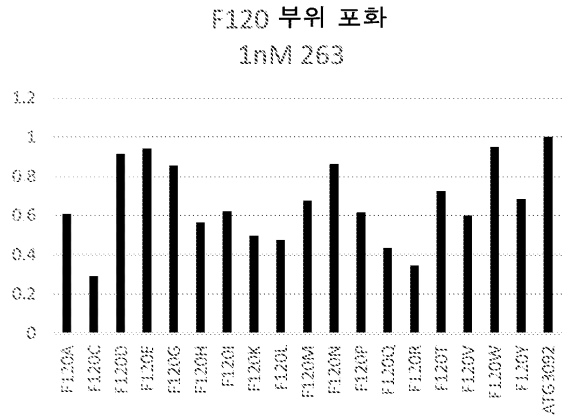
도면7b



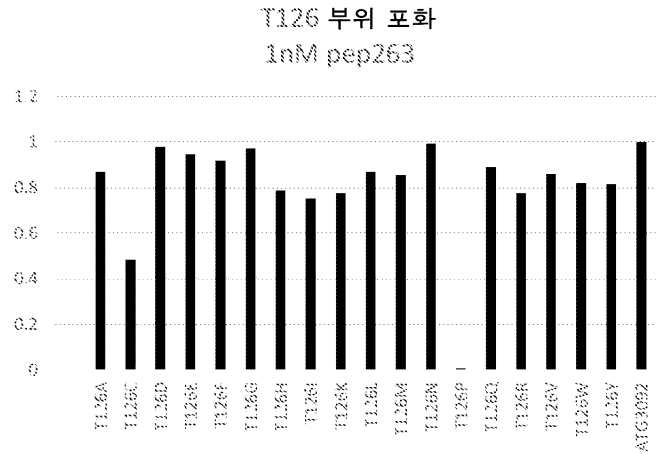
도면7c



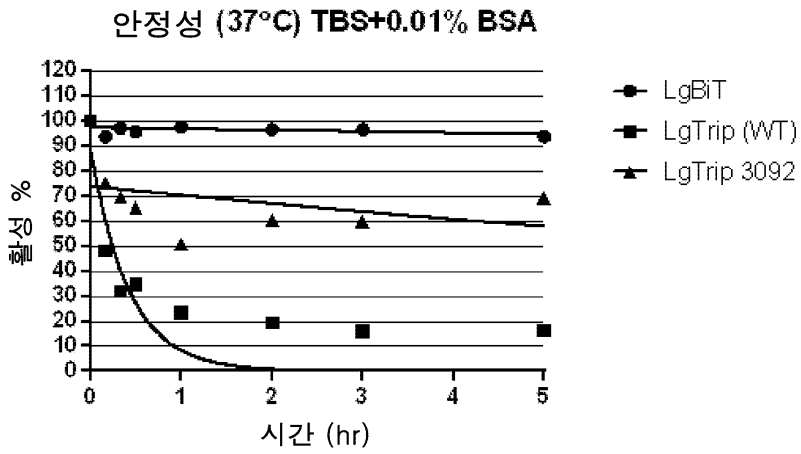
도면7d



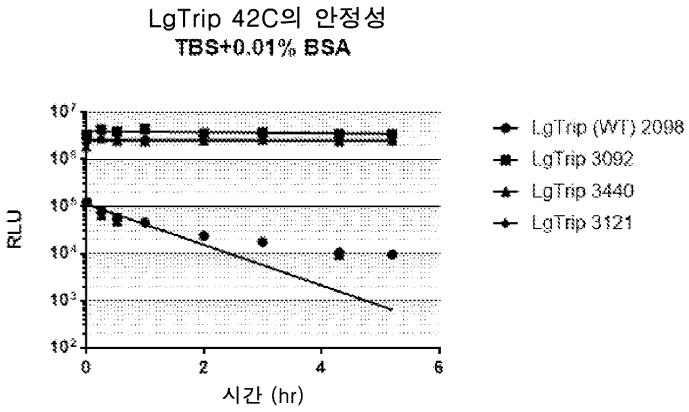
도면7e



도면8

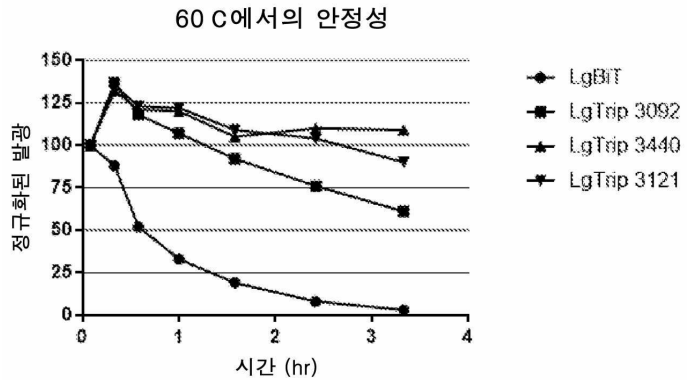


도면9a

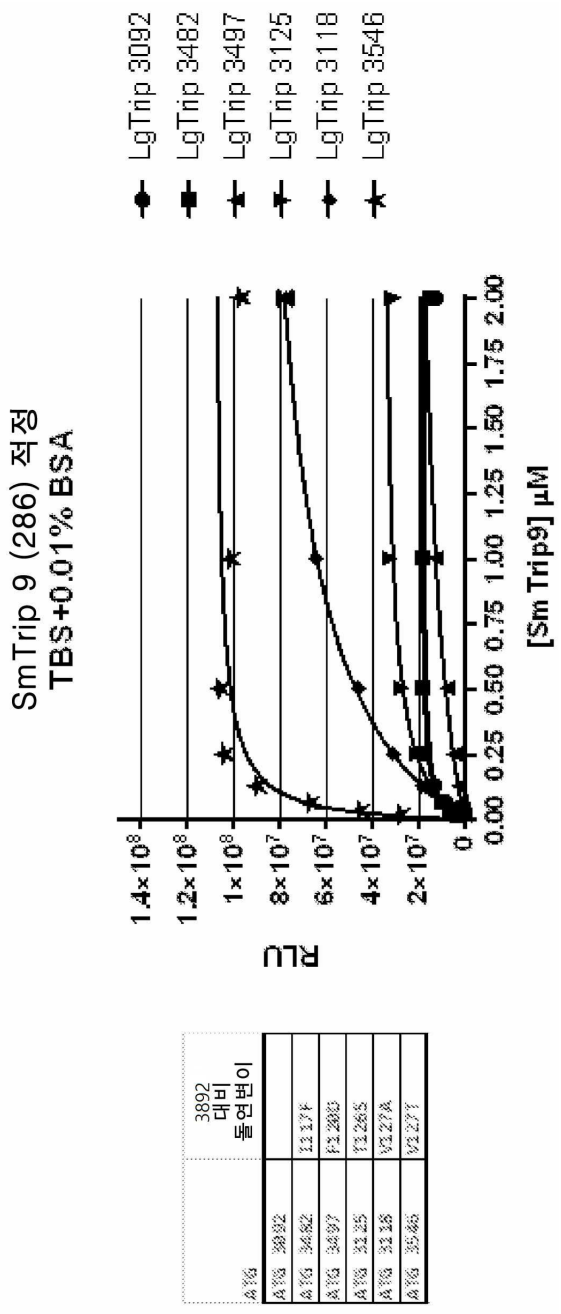


ATG 3121=3092+N105S
ATG 3440=3092+V102D+E115D
ATG 3092=Q42M+E4E+M106K)
ATG 2098=W.T. LgTrip

도면9b

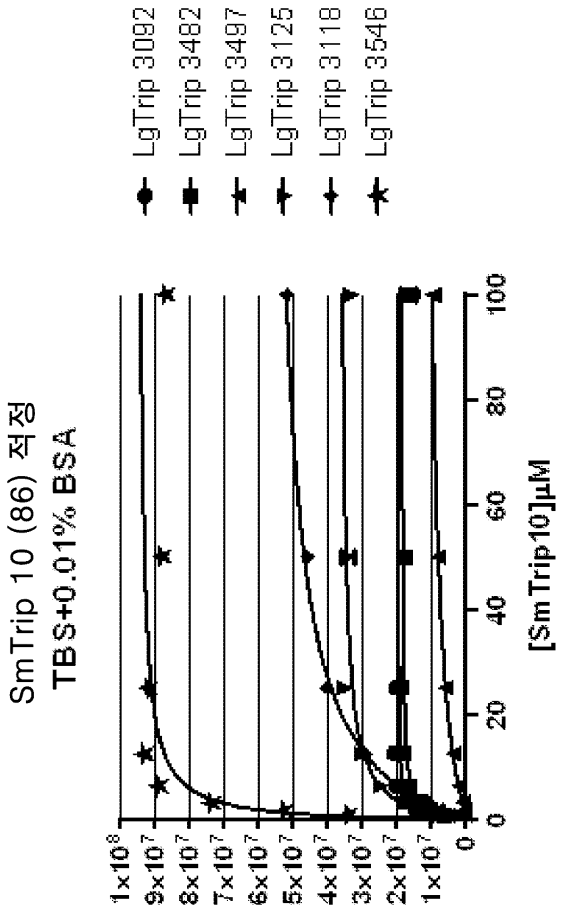


도면10a



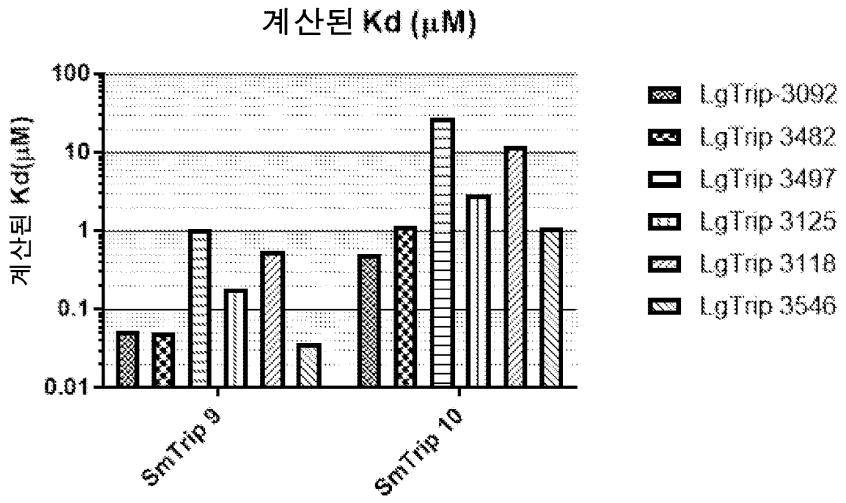
ATG	3892 대비 돌연변이
ATG 3892	
ATG 3482	I113T
ATG 3497	P120S
ATG 3125	Y126S
ATG 3118	V127A
ATG 3546	V127T

도면10b

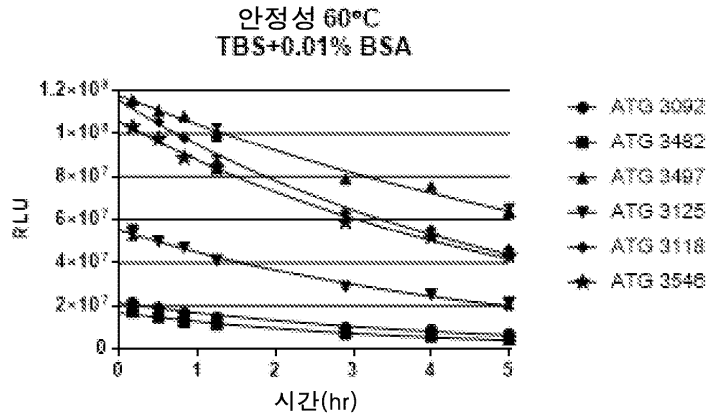


ATG	3892 대비 돌연변이
ATG 3892	
ATG 3482	I117F
ATG 3497	P1260
ATG 3125	T1265
ATG 3118	V127A
ATG 3546	V127T

도면10c

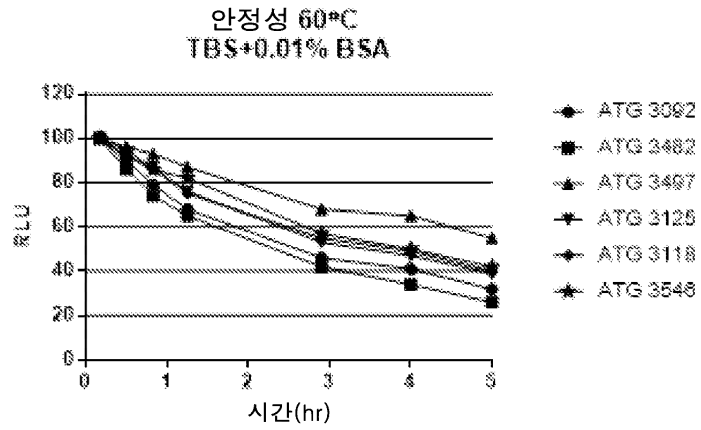


도면11a

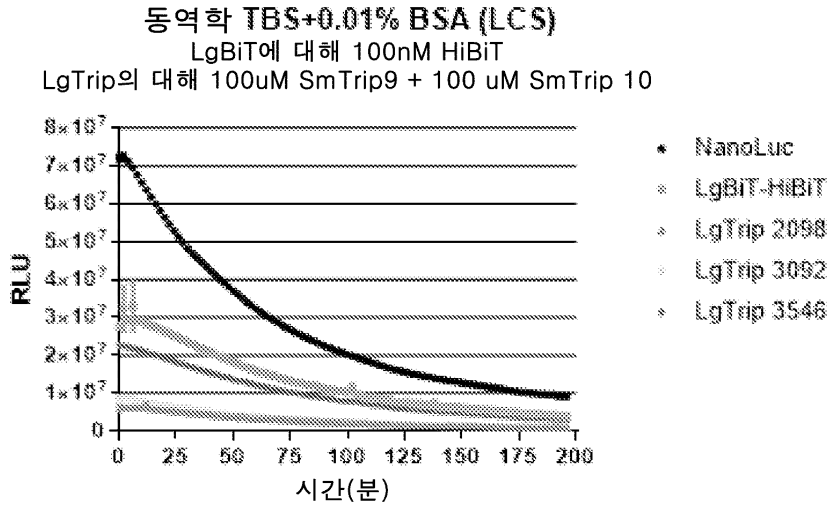


	ATG 3092	ATG 3482	ATG 3497	ATG 3125	ATG 3118	ATG 3546
반감기	2.91	2.389	5.686	3.391	3.587	3.746

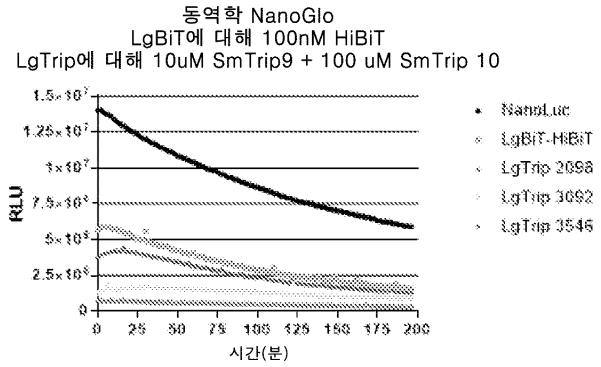
도면11b



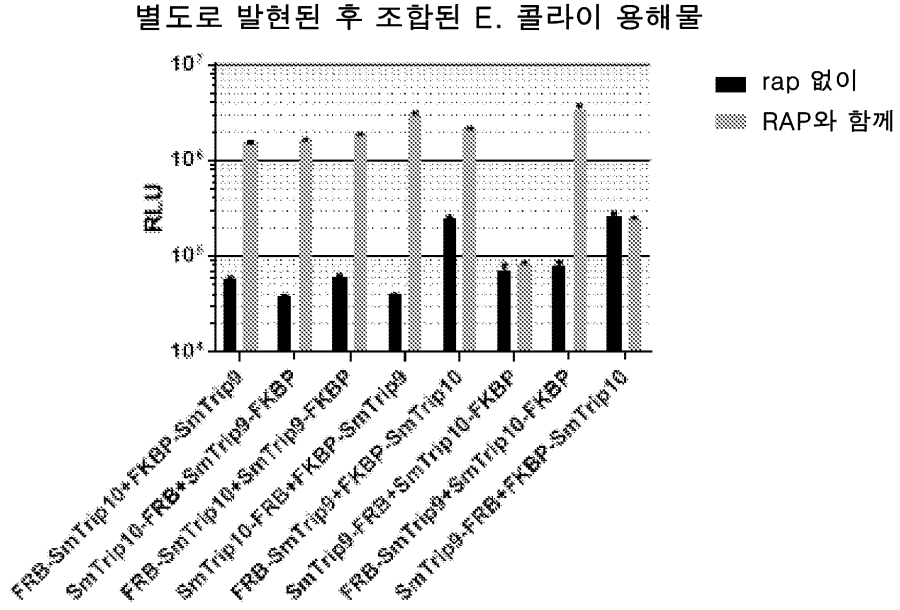
도면12a



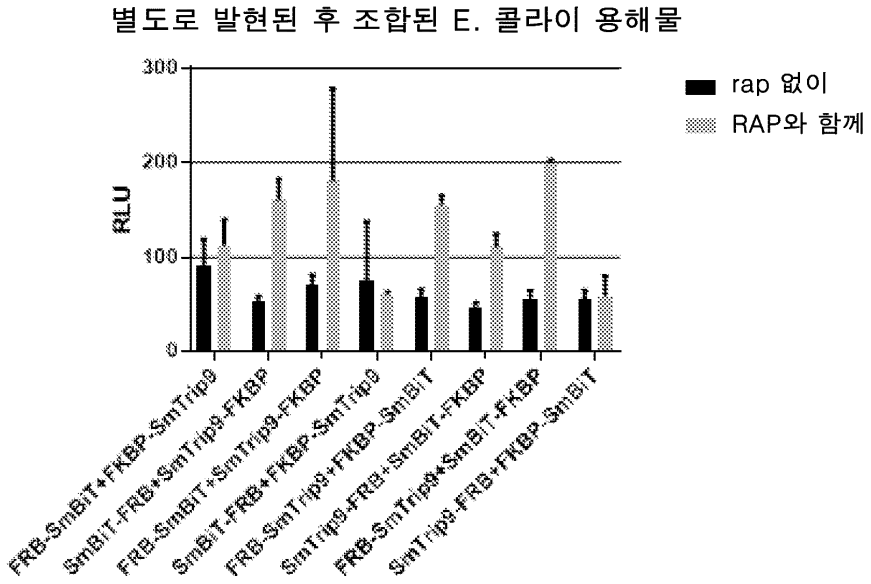
도면12b



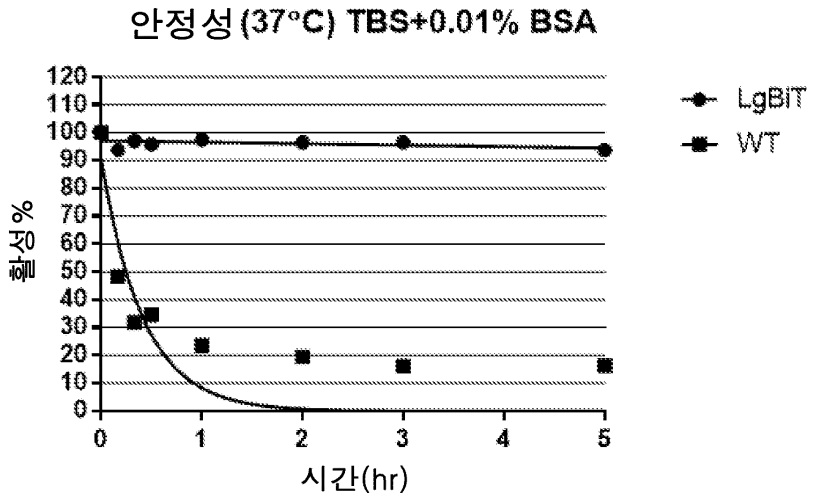
도면13a



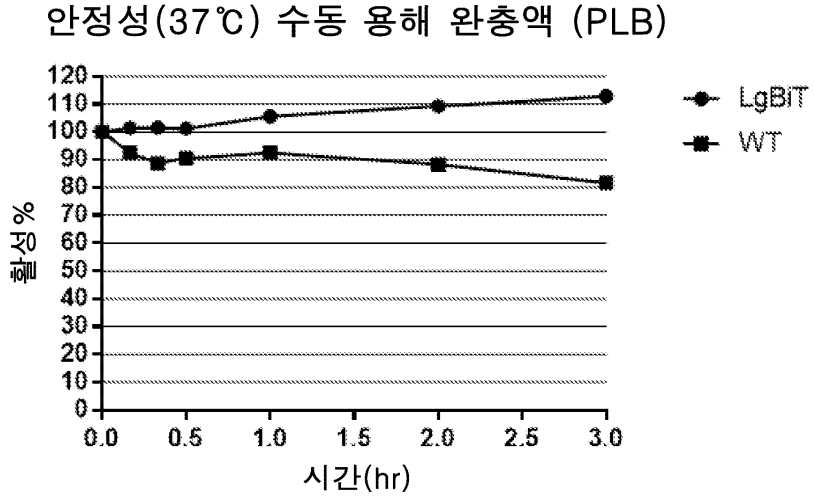
도면13b



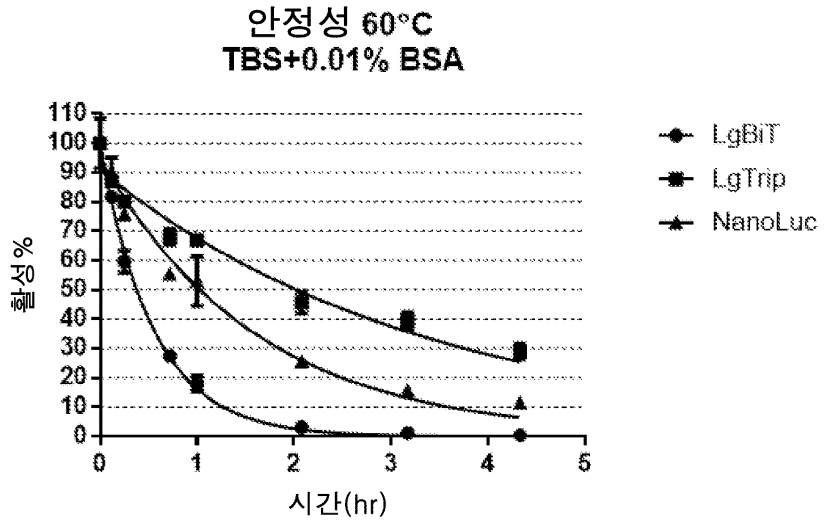
도면14a



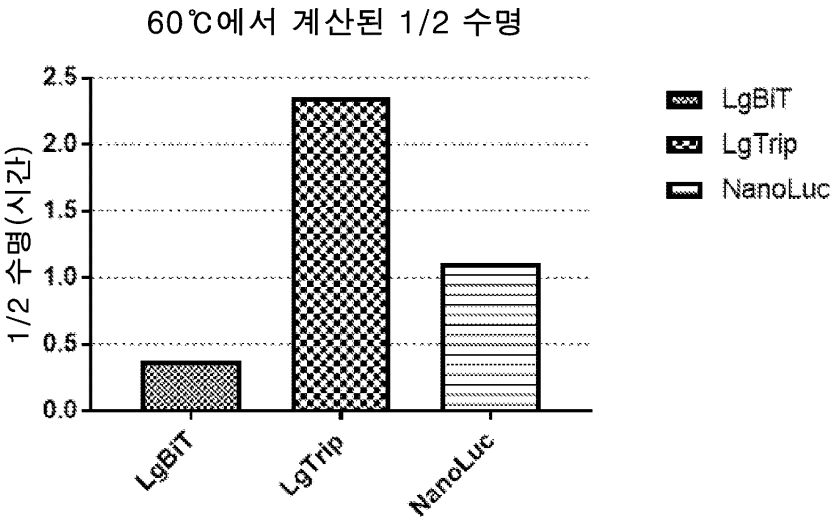
도면14b



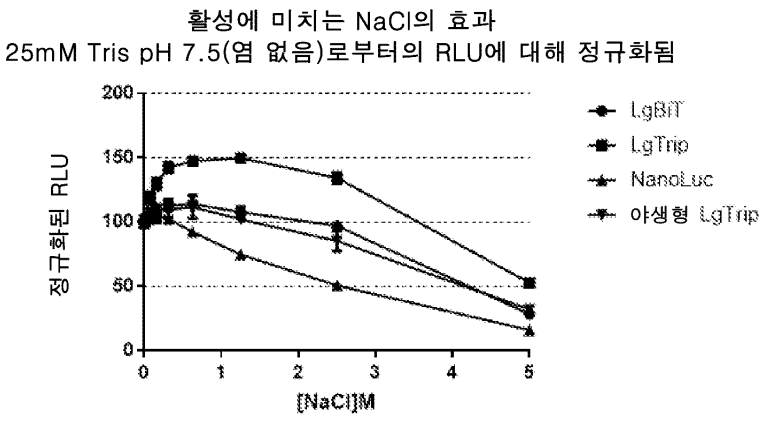
도면15a



도면15b

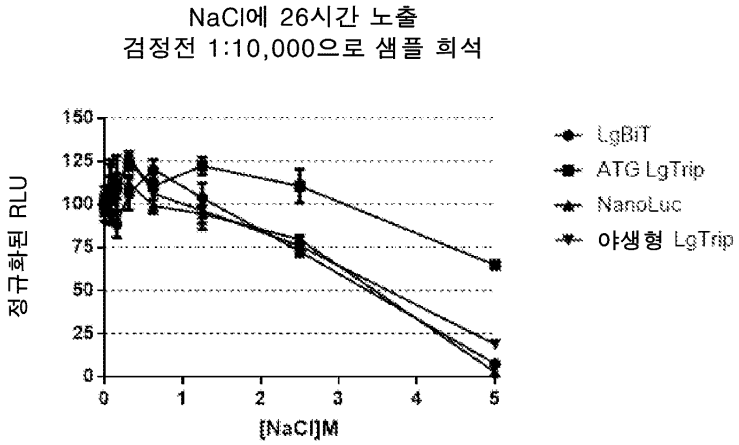


도면16a



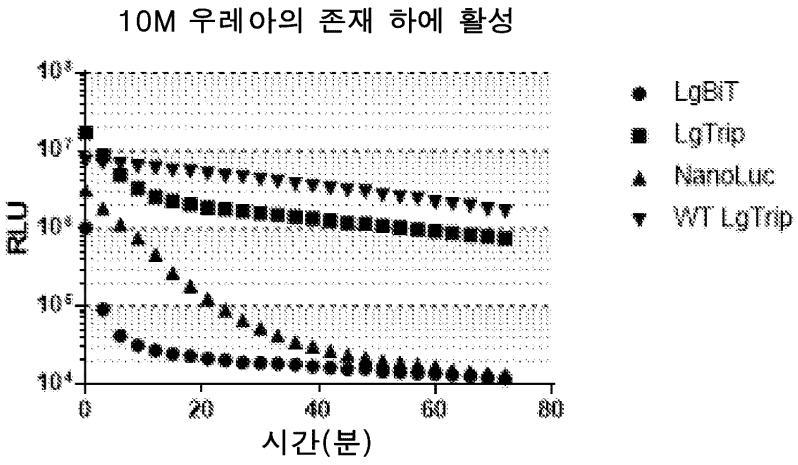
활성 = 푸리마진 검정 완충액 중의 염

도면16b

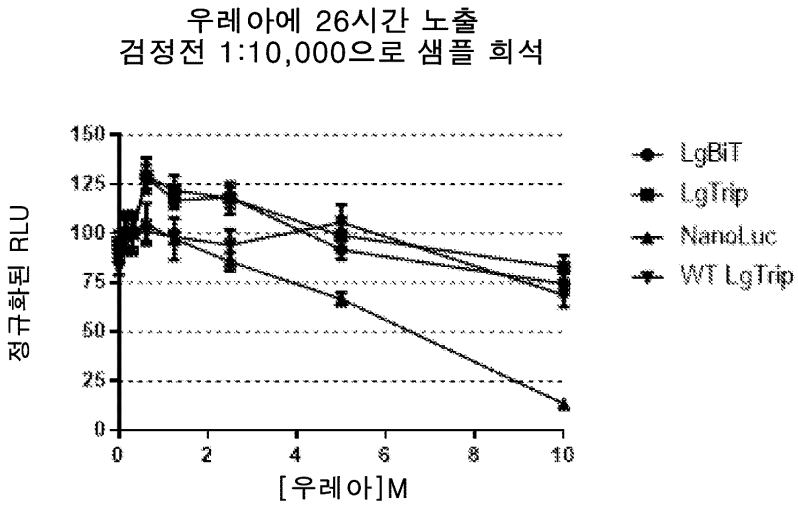


노출 = 염 적정의 존재 하에 인큐베이션, 그 다음 희석 및 표준 검정 조건 하에 검정

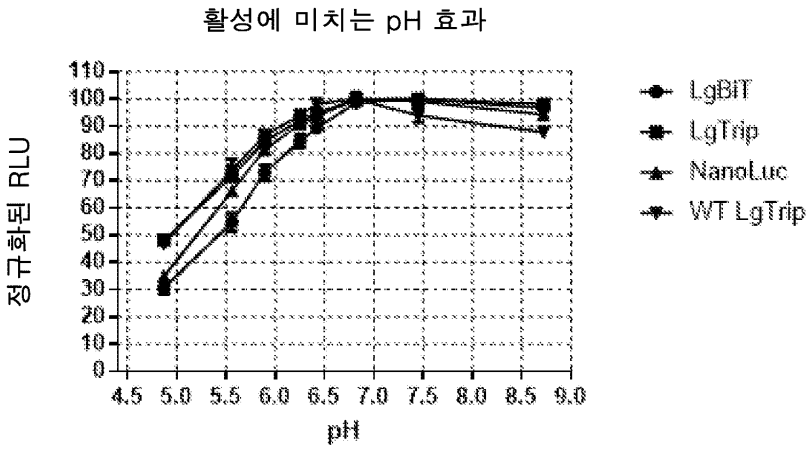
도면17a



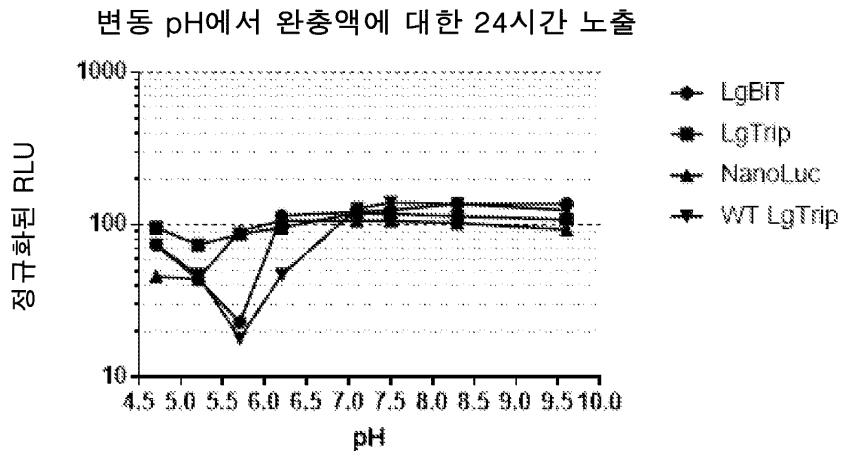
도면17b



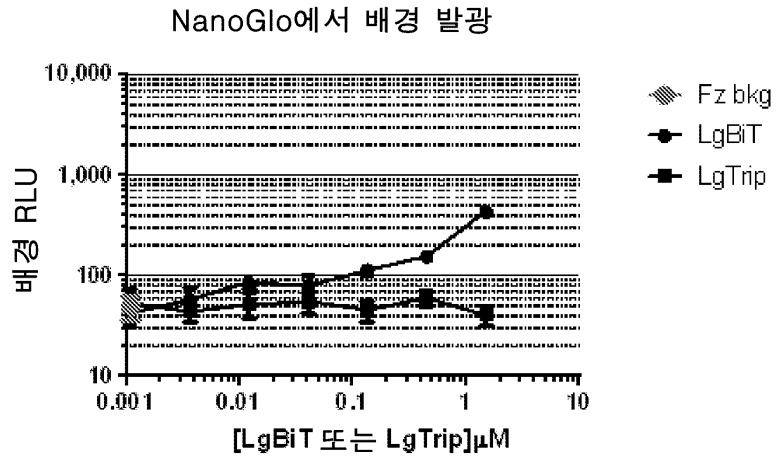
도면18a

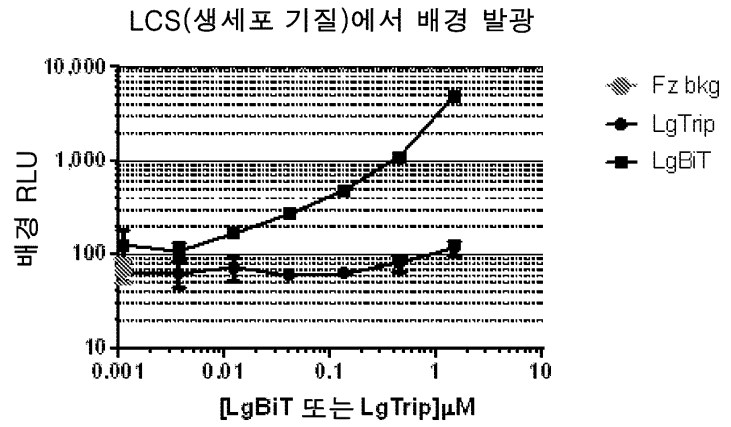

활성에 미치는 pH 효과
정규화된 RLU
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0
pH
LgBiT
LgTrip
NanoLuc
WT LgTrip

도면18b

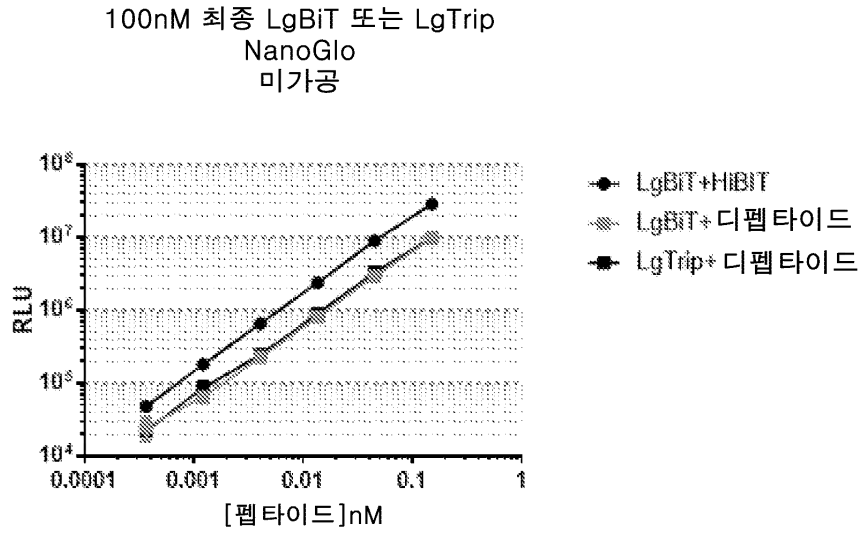

변동 pH에서 완충액에 대한 24시간 노출
정규화된 RLU
1000
100
10
4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10.0
pH
LgBiT
LgTrip
NanoLuc
WT LgTrip

도면19

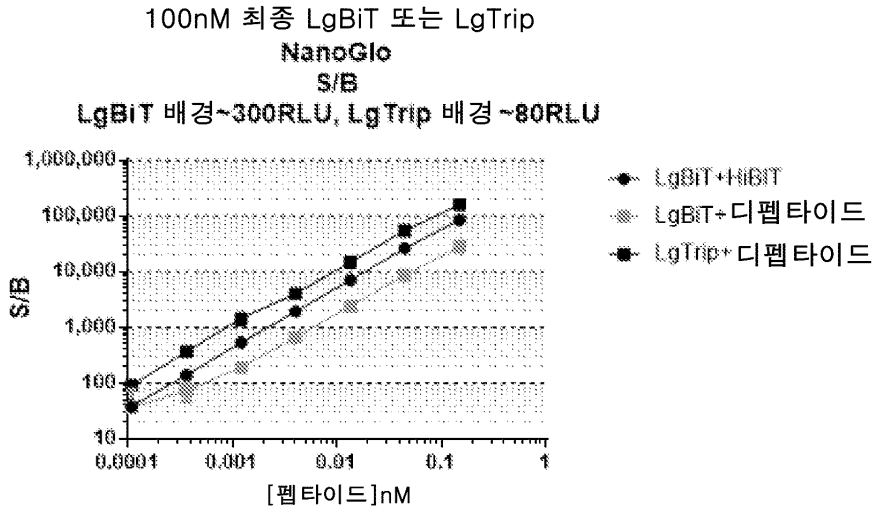

NanoGlo에서 배경 발광
10,000
1,000
100
10
배경 RLU
0.001
0.01
0.1
1
10
[LgBiT 또는 LgTrip]μM
Fz bkg
LgBiT
LgTrip


LCS(생세포 기질)에서 배경 발광
10,000
1,000
100
10
배경 RLU
0.001
0.01
0.1
1
10
[LgBiT 또는 LgTrip]μM
Fz bkg
LgTrip
LgBiT

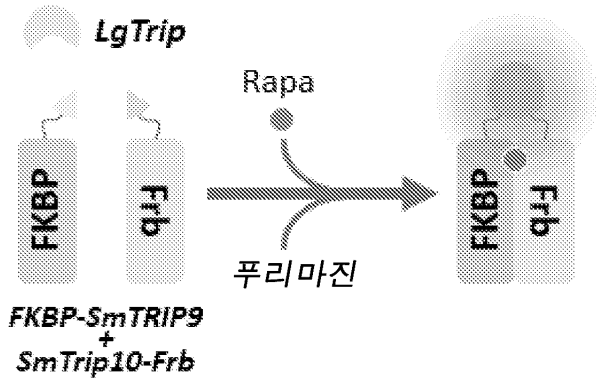
도면20a


100nM 최종 LgBiT 또는 LgTrip
NanoGlo
미가공
RLU
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
[펩타이드]nM
LgBiT+HiBiT
LgBiT+디펩타이드
LgTrip+디펩타이드

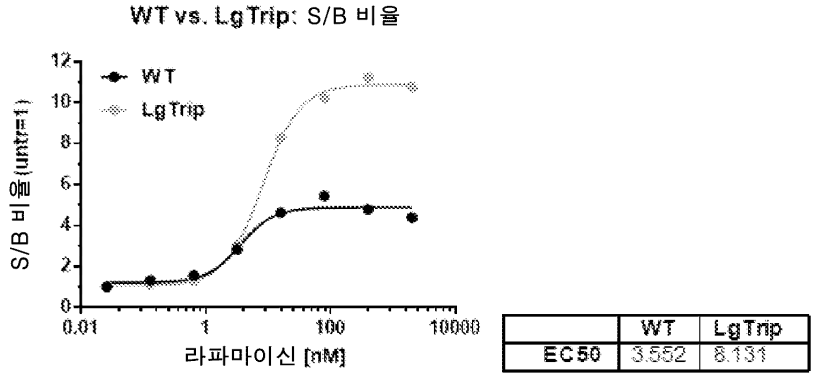
도면20b



도면21a

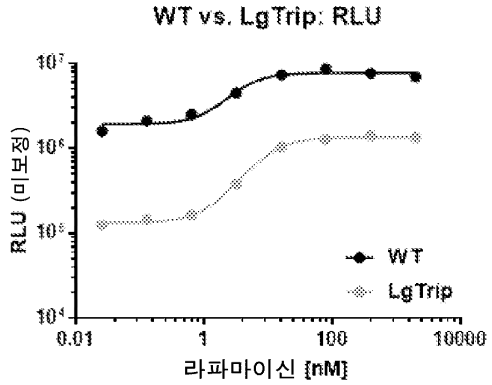


도면21b



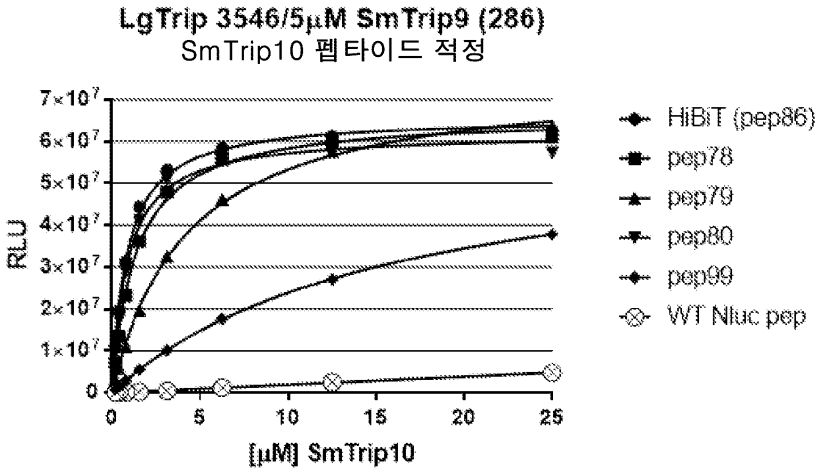
	WT	LgTrip
EC50	3.552	8.131

도면21c



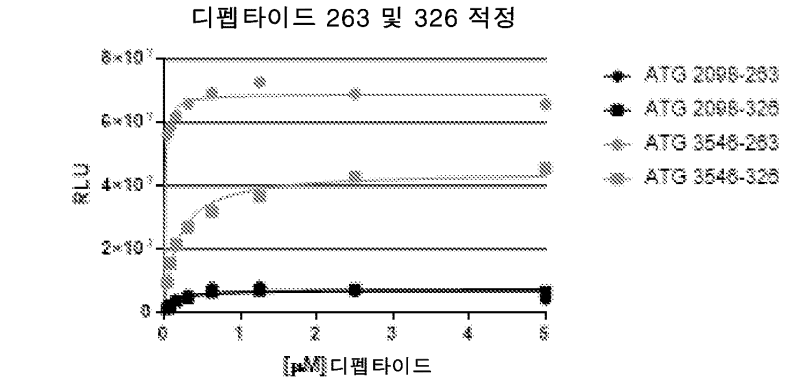
	WT	LgTrip
EC50	3.551	8.13

도면22



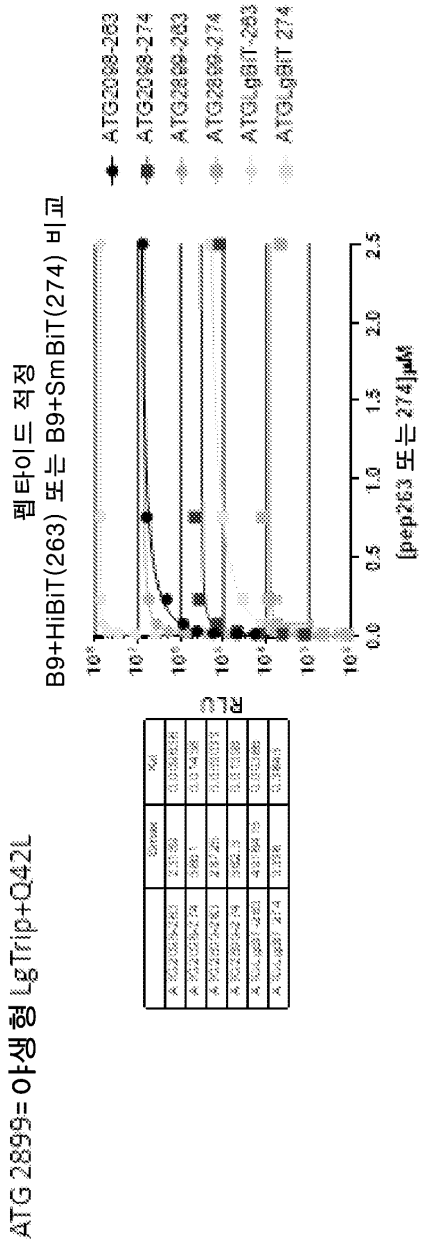
	HiBiT (pep86)	pep78	pep79	pep80	pep99
Kd	0.8432	1.354	4.226	0.8704	15.94

도면23

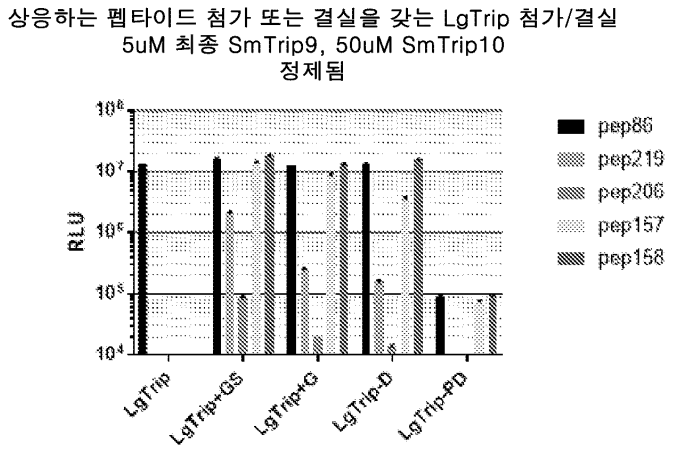


	ATG 2098-263	ATG 2098-326	ATG 3546-263	ATG 3546-326
Kd	0.1042	0.158	0.01051	0.1782

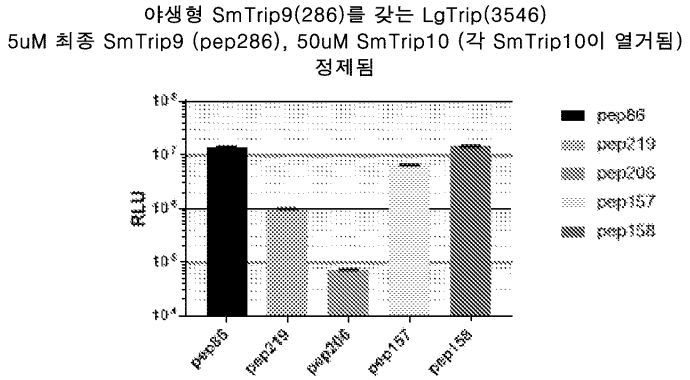
도면24


ATG 2899= 야생형 LgTrip+Q42L
펩타이드 적정
B9+HiBiT(263) 또는 B9+SmBiT(274) 비교
ATG2088-263
ATG2088-274
ATG2899-263
ATG2899-274
ATG LgBiT 263
ATG LgBiT 274
RLU
[pep263 또는 274] μM

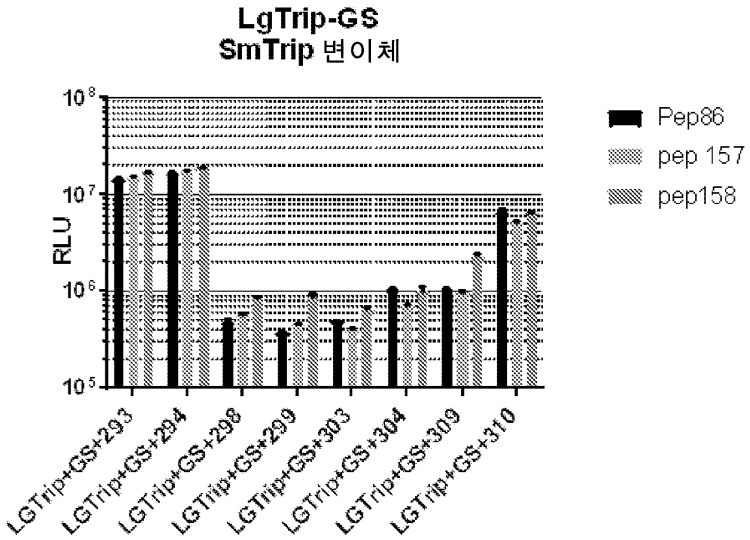
도면25a


상응하는 펩타이드 첨가 또는 결실을 갖는 LgTrip 첨가/결실
5uM 최종 SmTrip9, 50uM SmTrip10
정제됨
RLU
pep86
pep219
pep206
pep157
pep158
LgTrip
LgTrip+GS
LgTrip+G
LgTrip-D
LgTrip-PD

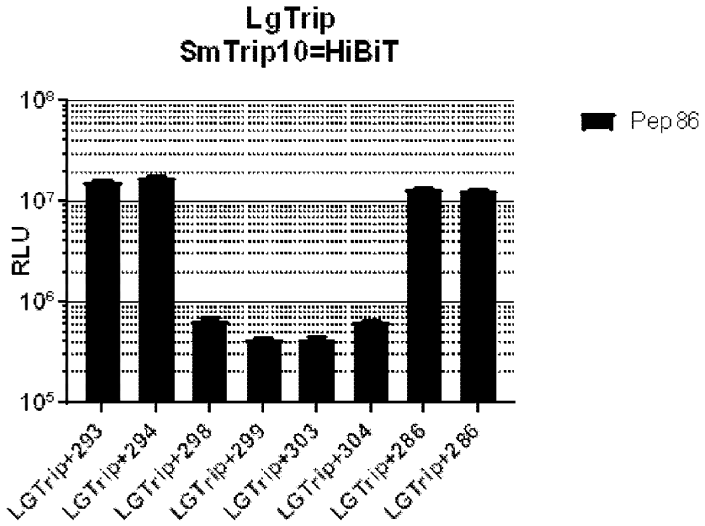
도면25b



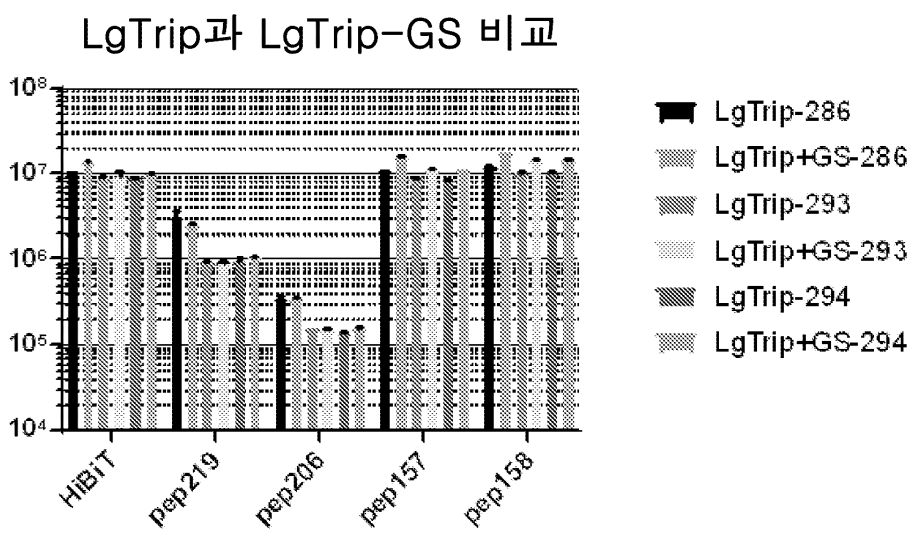
도면26a



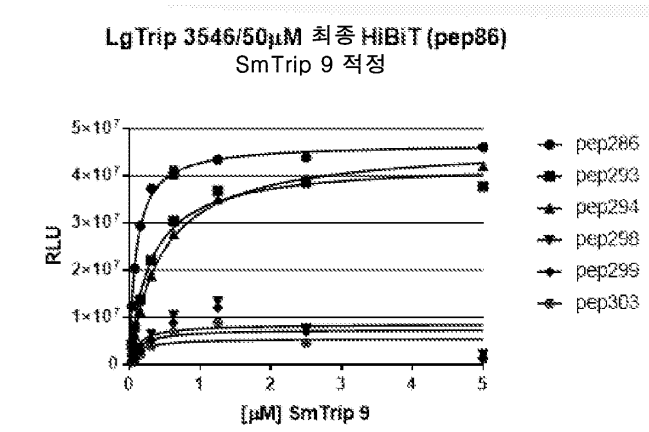
도면26b



도면26c



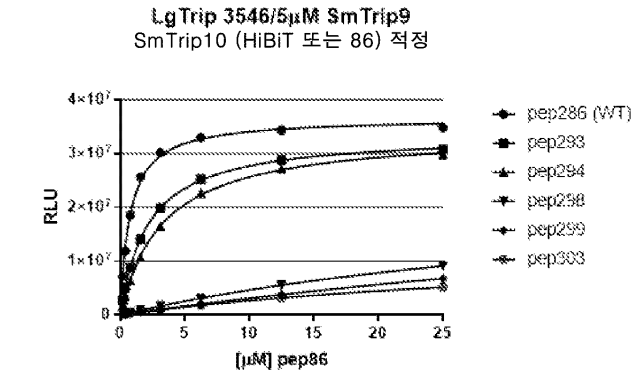
도면27a



	pep286	pep293	pep294	pep298	pep299	pep303
Kd	0.09891	0.2926	0.4541	0.1292	0.1362	0.1321

불변 β10 및 폴리펩타이드의 존재 하에
β9 펩타이드의 적정

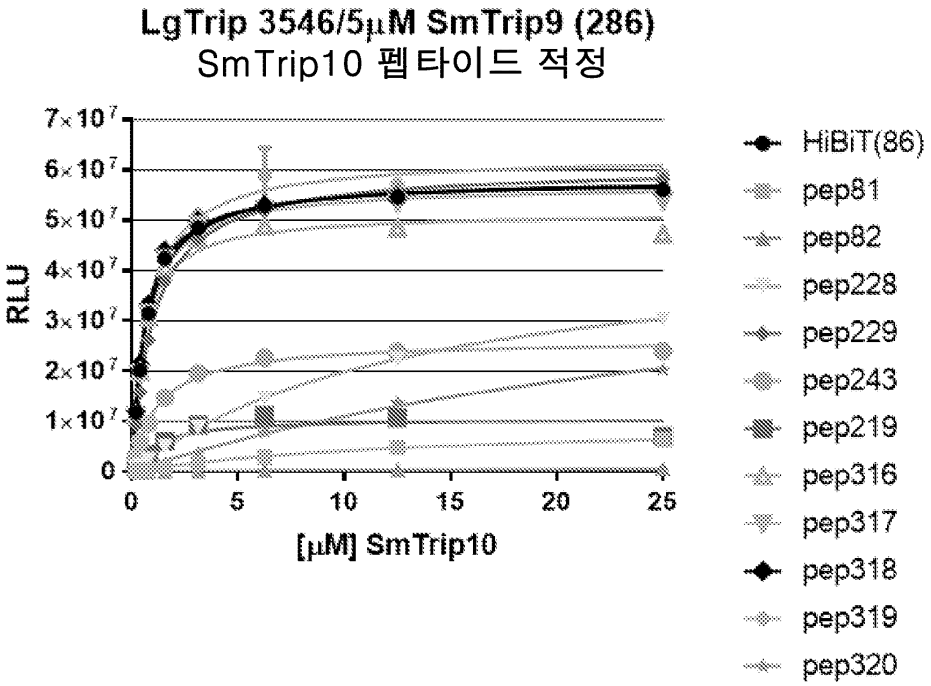
도면27b



	pep286 (WT)	pep293	pep294	pep298	pep299	pep303
Kd	0.7467	2.174	3.311	45.2	97.08	42.36

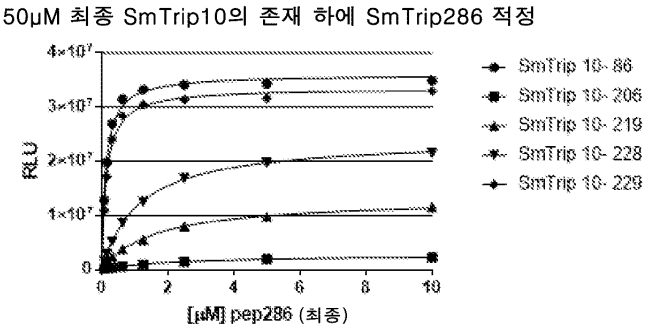
불변 β9 및 폴리펩타이드의 존재 하에
β10 펩타이드의 적정

도면28



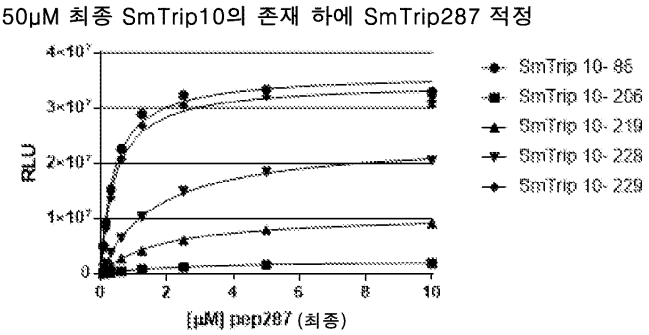
	Bmax	Kd
HiBiT(86)	58330355	0.6791
pep81	10033932	14.28
pep82	1093350	21.84
pep228	47058110	13.7
pep229	60603642	1.012
pep243	26193641	1.236
pep219	10913865	1.105
pep316	51521729	0.5413
pep317	57096746	0.854
pep318	57910752	0.6036
pep319	62774228	0.766
pep320	48479473	33.87

도면29a



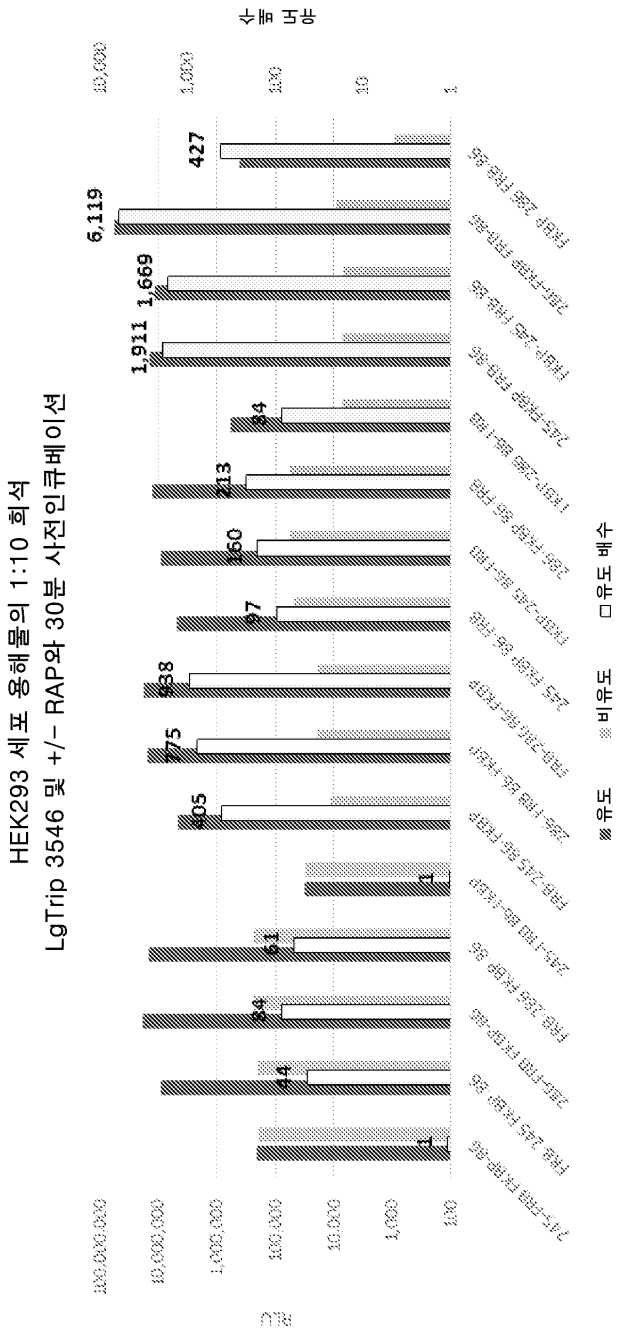
	SmTrip 10-86	SmTrip 10-206	SmTrip 10-219	SmTrip 10-228	SmTrip 10-229
Kd	0.1225	2.183	1.614	1.13	0.1409

도면29b

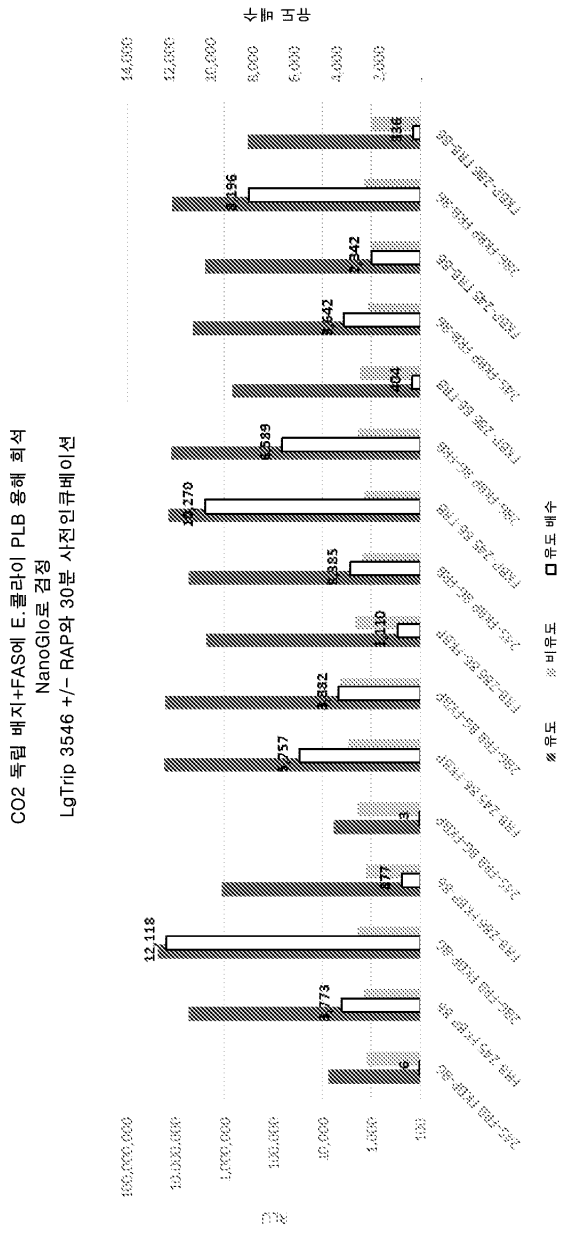


	SmTrip 10-86	SmTrip 10-206	SmTrip 10-219	SmTrip 10-228	SmTrip 10-229
Kd	0.3971	2.54	1.833	1.656	0.4337

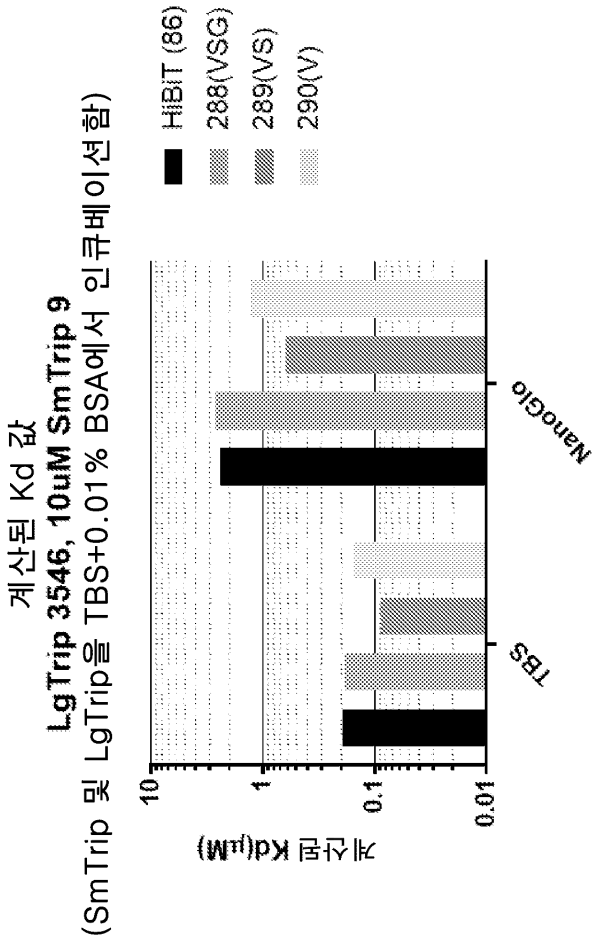
도면30


HEK293 세포 용해물의 1:10 희석
LgTrip 3546 및 +/- RAP와 30분 사전인큐베이션
유도 배수
100,000,000
10,000,000
1,000,000
100,000
10,000
1,000
100
10,000
1,000
100
10
1
6,119
1,911
1,669
427
213
160
97
84
68
44
34
1
1
1

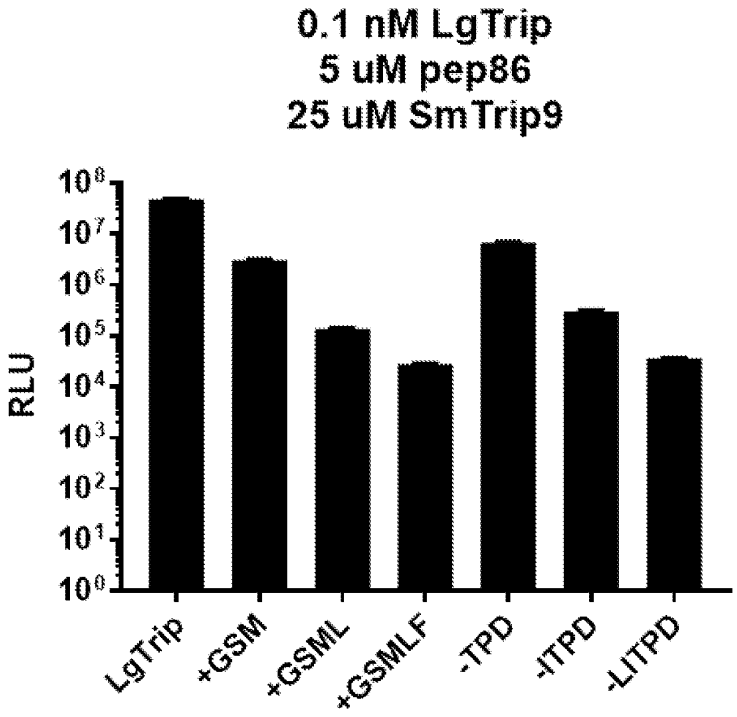
도면31


CO2 독립 배지+FAS에 E.콜라이 PLB 용해 회석
NanoGlo로 검정
LgTrip 3546 +/- RAP와 30분 사전인큐베이션
유도 배수
RLU
유도
비유도
유도 배수
6
273
12,118
77
3
757
2,382
210
1,385
12,270
539
104
1,242
242
2,196
136

도면32

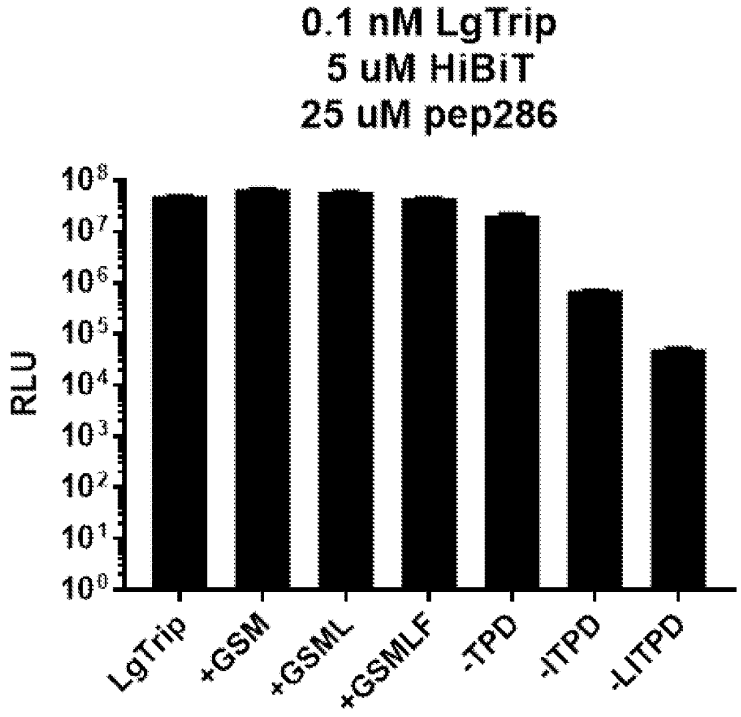

계산된 Kd 값
LgTrip 3546, 10uM SmTrip 9
(SmTrip 및 LgTrip을 TBS+0.01% BSA에서 인큐베이션함)
HiBiT (86)
288(VSG)
289(VS)
290(V)
계산된 Kd(μM)
10
1
0.1
0.01
TBS
NanoGlo

도면33



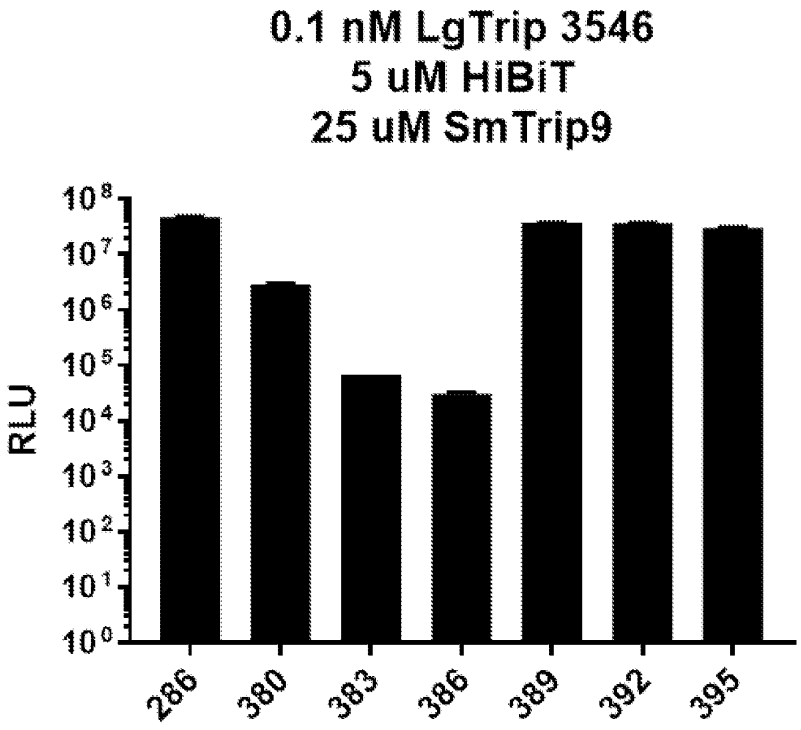
ATG#	LgTrip	SmTrip 9	펩타이드 서열	서열번호
3546	LgTrip	286	SSWKRGSMLFRVTINS	37
3722	LgTrip + GSM	380	SSWKRLFRVTINS	180
3723	LgTrip + GSML	383	SSWKRFRVTINS	181
3724	LgTrip + GSMLF	386	SSWKRRVTINS	182
3725	LgTrip – TPD	389	SSWKRTPDGSMLFRVTINS	183
3726	LgTrip – ITPD	392	SSWKRITPDGSMLFRVTINS	184
3727	LgTrip - LITPD	395	SSWKRLITPDGSMLFRVTINS	185

도면34



ATG#	LgTrip
3546	LgTrip
3722	LgTrip + GSM
3723	LgTrip + GSML
3724	LgTrip + GSMLF
3725	LgTrip – TPD
3726	LgTrip – ITPD
3727	LgTrip - LITPD

도면35



SmTrip 9	펩타이드 서열	서열번호
286	SSWKRGSMLFRVTINS	37
380	SSWKRLFRVTINS	180
383	SSWKRFRVTINS	181
386	SSWKRRVTINS	182
389	SSWKRTPDGSMLFRVTINS	183
392	SSWKRITPDGSMLFRVTINS	184
395	SSWKRLITPDGSMLFRVTINS	185

도면36

0.05nM LgTrip 및 25uM HiBiT를 사용한 SmTrip9 적정				
펩타이드 ID	펩타이드 서열	서열번호	**SmTrip9 Kd (uM)**	**Bmax (RLU)**
286	SSWKRGSMLFRVTINS	37	0.09	1.65E7
292	SSWKRMLFRVTINS	153	0.10	1.65E7
305	SSWKRGSMLFRVTIN	164	0.60	1.16E7
306	SSWKRGSMLFRVTI	165	0.17	1.77E7
307	SSWKRSMLFRVTIN	166	0.10	1.47E7
308	SSWKRMLFRVTIN	167	0.11	1.55E7
312	SSWKRMLFRVTI	171	0.05	1.77E7

도면37

0.05nM LgTrip 및 5uM SmTrip9 pep286을 사용한 HiBiT 적정				
펩타이드 ID	펩타이드 서열	서열번호	SmTrip9 Kd (uM)	Bmax (RLU)
286	SSWKRGSMLFRVTINS	37	0.47	1.75E7
292	SSWKRMLFRVTINS	153	0.47	1.69E7
305	SSWKRGSMLFRVTIN	164	3.81	1.55E7
306	SSWKRGSMLFRVTI	165	0.66	1.86E7
307	SSWKRSMLFRVTIN	166	1.22	1.42E7
308	SSWKRMLFRVTIN	167	0.60	1.59E7
312	SSWKRMLFRVTI	171	0.25	1.79E7

도면38

0.1nM LgTrip 및 25uM HiBiT를 사용한 SmTrip9 적정

서열번호:	펩타이드 ID	서열	SmTrip9 Kd (uM)	Bmax (RLU)
37	286	SSWKRGSMLFRVTINS	0.19	3.45E7
190	401	SSWKRGSMLYRVTINS	0.16	1.69E6
191	402	SSWKRGSMLWRVTINS	0.02	2.29E5
192	403	SSWKRGSMLHRVTINS	0.07	1.01E6
193	404	SSWKRGSLLFRVTINS	0.18	3.41E7
194	405	SSWKRGSKLFRVTINS	33.07	7.12E6
195	406	SSWKRGSRLFRVTINS	9.23	2.65E6
196	407	SSWKRGSFLFRVTINS	0.65	1.51E7
197	408	SSWKRGSWLFRVTINS	3.93	4.64E6
198	409	SSWKRGSMLFRVSINS	0.47	3.48E7
199	410	SSWKRGSMLFRVQINS	0.46	2.58E7
200	411	SSWKRGSMLFRVNINS	1.69	2.99E7

도면39

0.1nM LgTrip 및 25uM HiBiT를 사용한 SmTrip9 적정

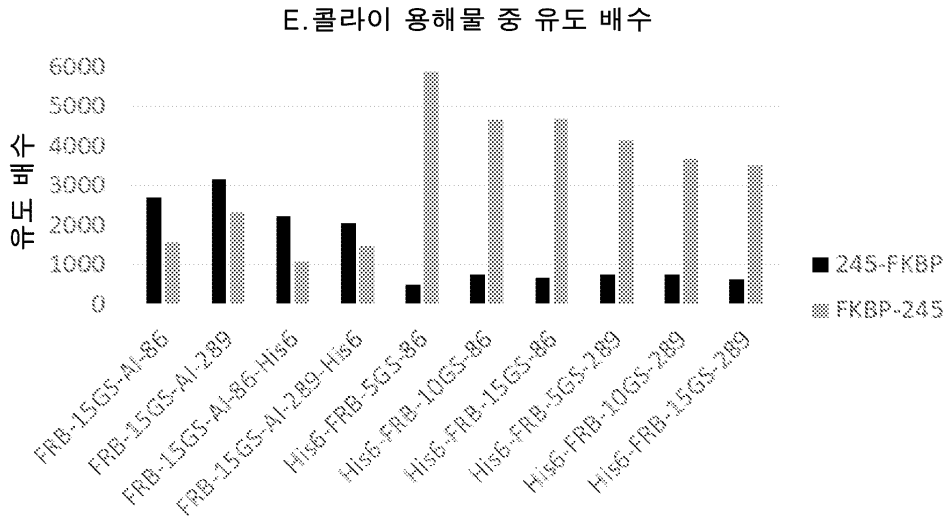
서열번호:	펩타이드 ID	서열	SmTrip9 Kd (uM)	Bmax (RLU)
37	286	SSWKRGSMLFRVTIMS	0.19	3.45E7
153	292	SSWKRMLFRVTINS	0.21	2.93E7
157	297	SSWKRMLFRVTINSV	0.2	2.06E7
160	302	SSWKRMLFRVTINSVS	0.52	1.27E7
186	396	SSRGSMLFRVTINSWK	0.66	2.89E7
187	397	SKRGSMLFRVTINSWS	0.37	2.80E7
188	398	SWRGSMLFRVTINS	1.28	2.33E7
297	399	SSKRGSMLFRVTIWS	0.12	4.02E7
189	400	SSRGSMLFRVTIWK	0.07	4.06E7

도면40

0.1nM LgTrip를 사용한 SmTrip9 또는 HiBiT 적정

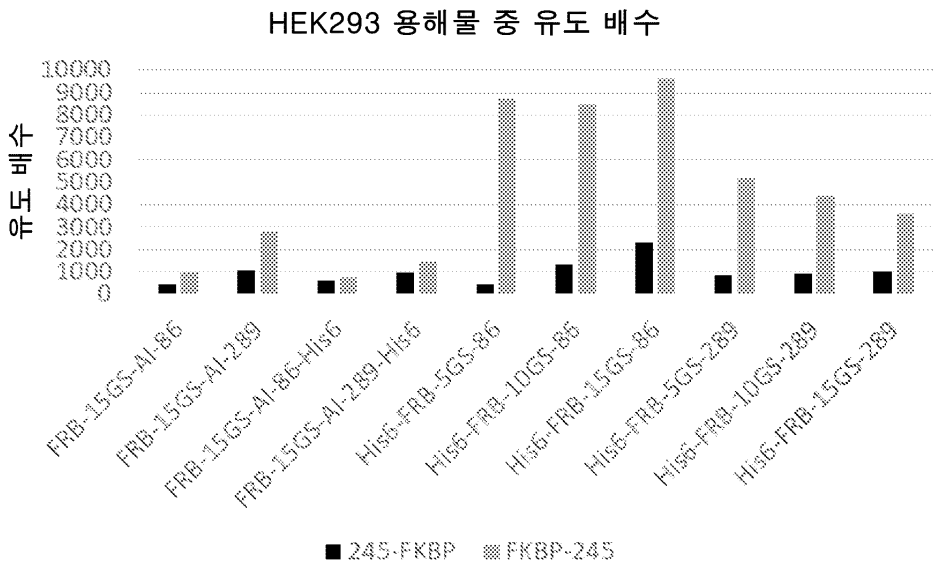
서열번호:	펩타이드 ID	서열	uM으로 나타낸 SmTrip9 Kd (RLU로 나타낸 Bmax)	uM으로 나타낸 HiBiT Kd (RLU로 나타낸 Bmax)
37	286	SSWKRGSMLFRVTINS	0.19 (3.45E7)	0.73 (3.66E7)
153	292	SSWKRMLFRVTINS	0.21 (2.93E7)	1.55 (3.05E7)
157	297	SSWKRMLFRVTINSV	0.2 (2.06E7)	5.09 (1.36E7)
160	302	SSWKRMLFRVTINSVS	0.52 (1.27E7)	8.15 (1.75E7)

도면41



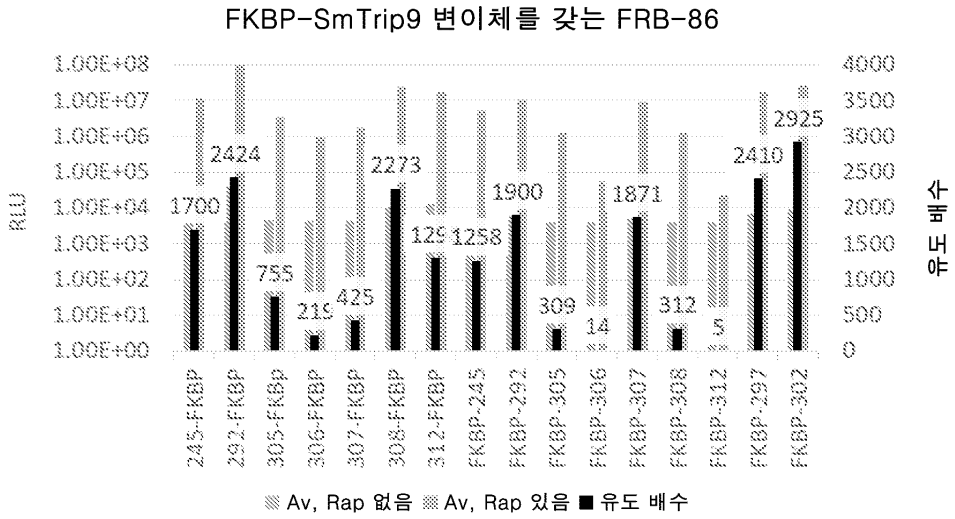
ATG#	세부설명
1634	FRB-15GS-AI-86
3586	FRB-15GS-AI-289
3743	FRB-15GS-AI-86-His6
3744	FRB-15GS-AI-289-His6
3760	His6-FRB-5GS-86
3761	His6-FRB-10GS-86
3762	His6-FRB-15GS-86
3763	His6-FRB-5GS-289
3764	His6-FRB-10GS-289
3765	His6-FRB-15GS-289

도면42



ATG#	세부설명
1634	FRB-15GS-AI-86
3586	FRB-15GS-AI-289
3743	FRB-15GS-AI-86-His6
3744	FRB-15GS-AI-289-His6
3760	His6-FRB-5GS-86
3761	His6-FRB-10GS-86
3762	His6-FRB-15GS-86
3763	His6-FRB-5GS-289
3764	His6-FRB-10GS-289
3765	His6-FRB-15GS-289

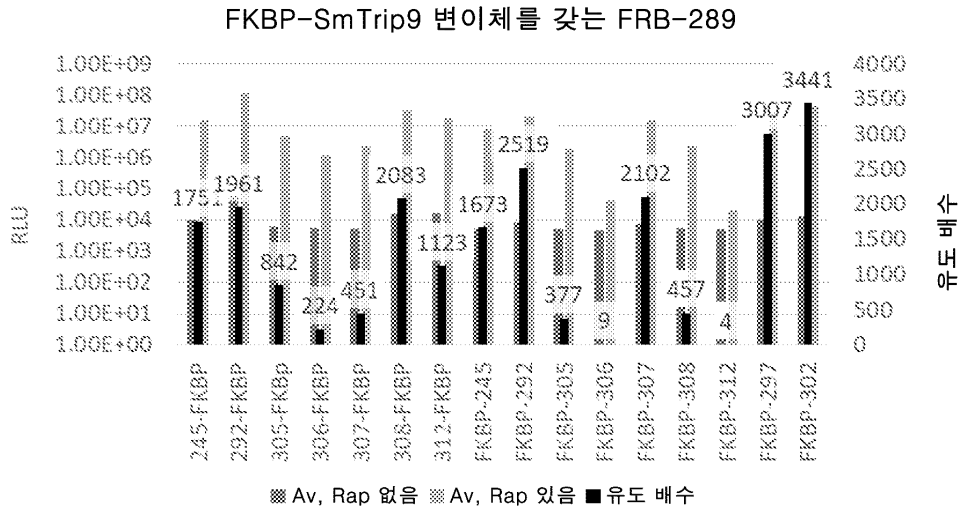
도면43



펩타이드	서열
245	GSMLFRVTINS
292.x	MLFRVTINS
297.x	MLFRVTINSV
302.x	MLFRVTINSVS
305.x	GSMLFRVTIN
306.x	GSMLFRVTI
307.x	SMLFRVTIN
308.x	MLFRVTIN
312.x	MLFRVTI

펩타이드 ID	서열번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
292.x	289	MLFRVTINS
297.x	290	MLFRVTINSV
302.x	291	MLFRVTINSVS
305.x	292	GSMLFRVTIN
306.x	293	GSMLFRVTI
307.x	294	SMLFRVTIN
308.x	295	MLFRVTIN
312.x	296	MLFRVTI

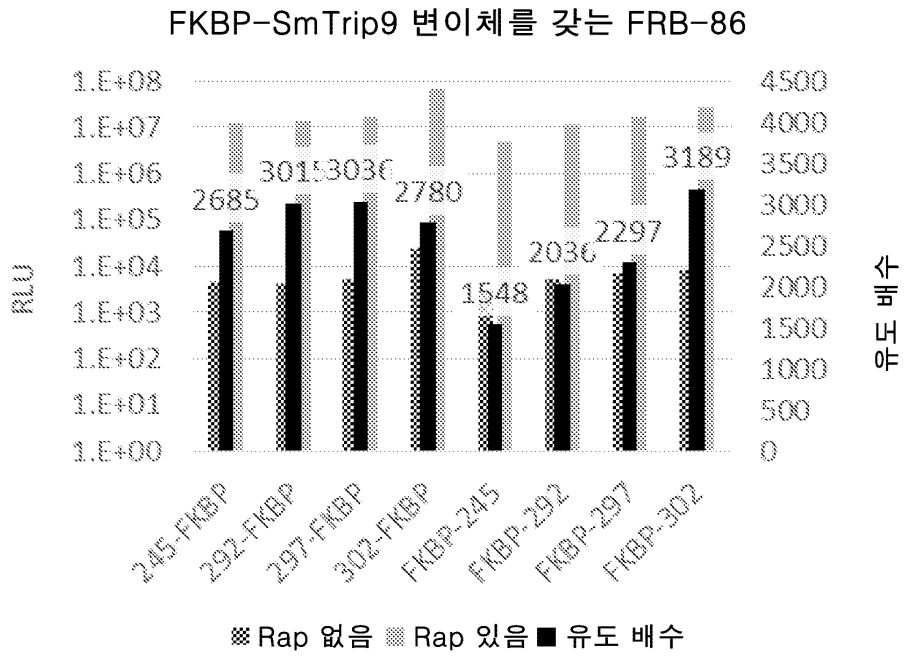
도면44



펩타이드	서열
245	GSMLFRVTINS
292.x	MLFRVTINS
297.x	MLFRVTINSV
302.x	MLFRVTINSVS
305.x	GSMLFRVTIN
306.x	GSMLFRVTI
307.x	SMLFRVTIN
308.x	MLFRVTIN
312.x	MLFRVTI

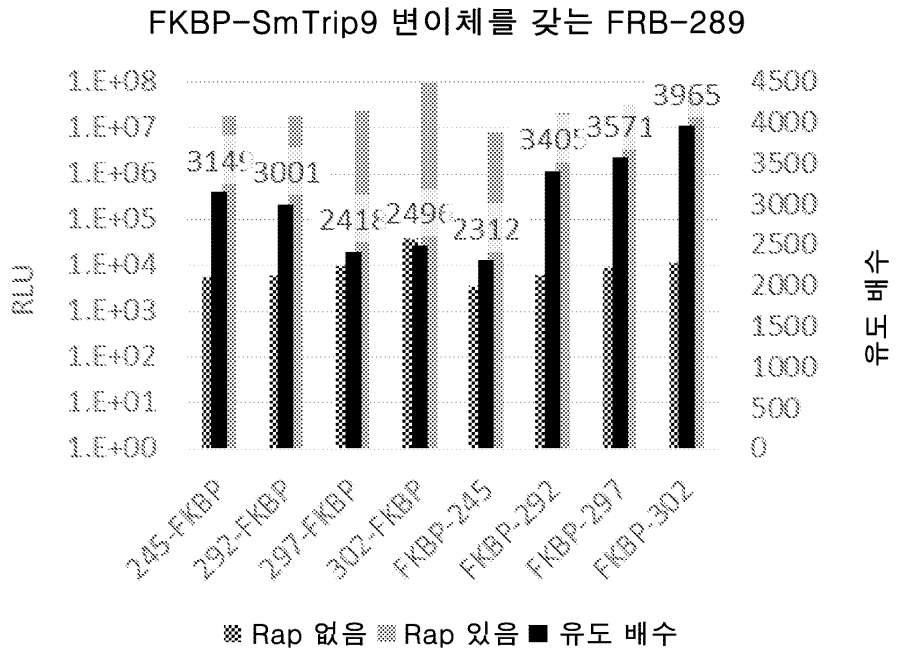
펩타이드 ID	서열번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
292.x	289	MLFRVTINS
297.x	290	MLFRVTINSV
302.x	291	MLFRVTINSVS
305.x	292	GSMLFRVTIN
306.x	293	GSMLFRVTI
307.x	294	SMLFRVTIN
308.x	295	MLFRVTIN
312.x	296	MLFRVTI

도면45



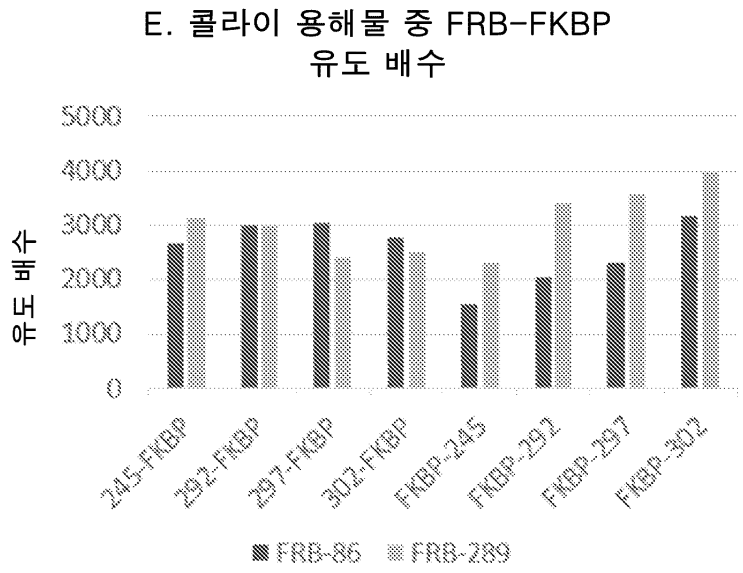
펩타이드 ID	서열번호	서열
89	824	VSGWRLFKKIS
289	826	VSVSGWRLFKKIS
245	23	GSMLFRVTINS
292.x	289	MLFRVTINS
297.x	290	MLFRVTINSV
302.x	291	MLFRVTINSVS

도면46



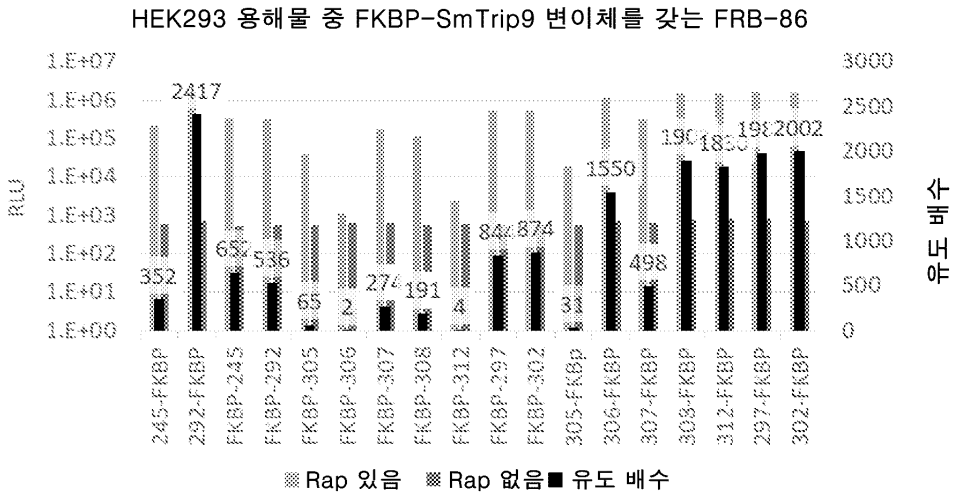
펩타이드 ID	서열번호	서열
89	824	VSGWRLFKKIS
289	826	VSVSGWRLFKKIS
245	23	GSMLFRVTINS
292.x	289	MLFRVTINS
297.x	290	MLFRVTINSV
302.x	291	MLFRVTINSVS

도면47



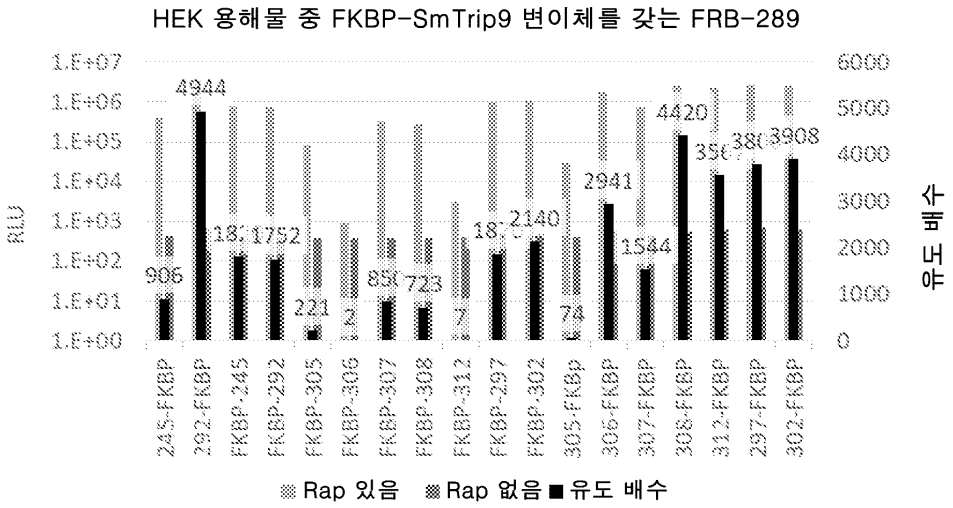
펩타이드 ID	서열번호	서열
89	824	VSGWRLFKKIS
289	826	VSVSGWRLFKKIS
245	23	GSMLFRVTINS
292.x	289	MLFRVTINS
297.x	290	MLFRVTINSV
302.x	291	MLFRVTINSVS

도면48



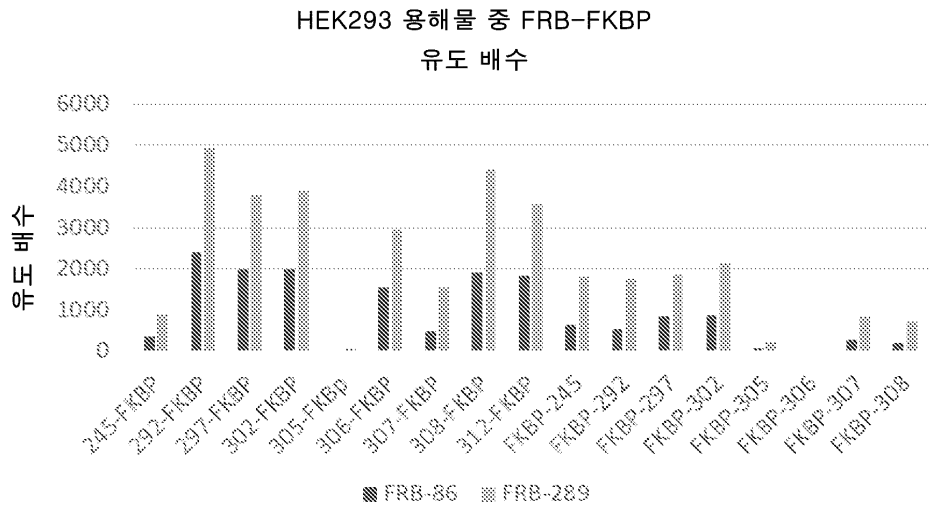
펩타이드 ID	서열번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
292.x	289	MLFRVTINS
297.x	290	MLFRVTINSV
302.x	291	MLFRVTINSVS
305.x	292	GSMLFRVTIN
306.x	293	GSMLFRVTI
307.x	294	SMLFRVTIN
308.x	295	MLFRVTIN
312.x	296	MLFRVTI

도면49



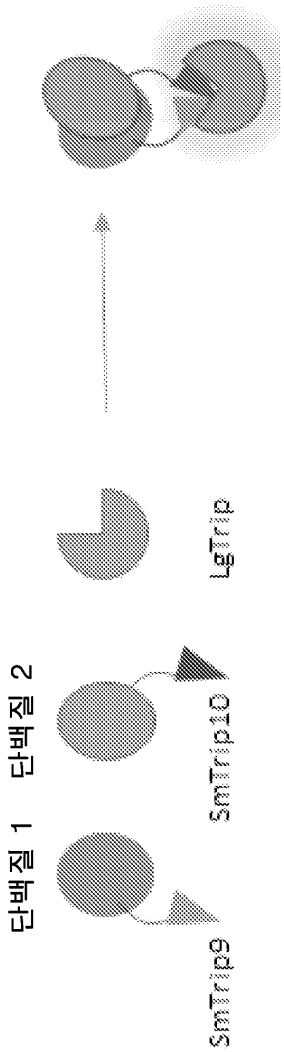
펩타이드 ID	서열번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
292.x	289	MLFRVTINS
297.x	290	MLFRVTINSV
302.x	291	MLFRVTINSVS
305.x	292	GSMLFRVTIN
306.x	293	GSMLFRVTI
307.x	294	SMLFRVTIN
308.x	295	MLFRVTIN
312.x	296	MLFRVTI

도면50

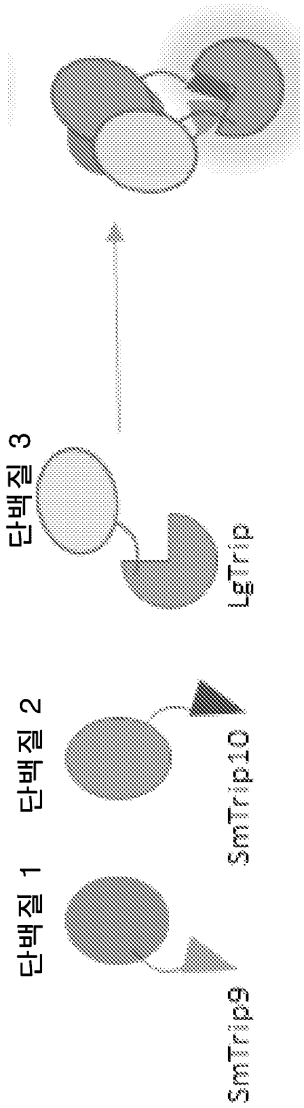


펩타이드 ID	서열번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
292.x	289	MLFRVTINS
297.x	290	MLFRVTINSV
302.x	291	MLFRVTINSVS
305.x	292	GSMLFRVTIN
306.x	293	GSMLFRVTI
307.x	294	SMLFRVTIN
308.x	295	MLFRVTIN
312.x	296	MLFRVTI

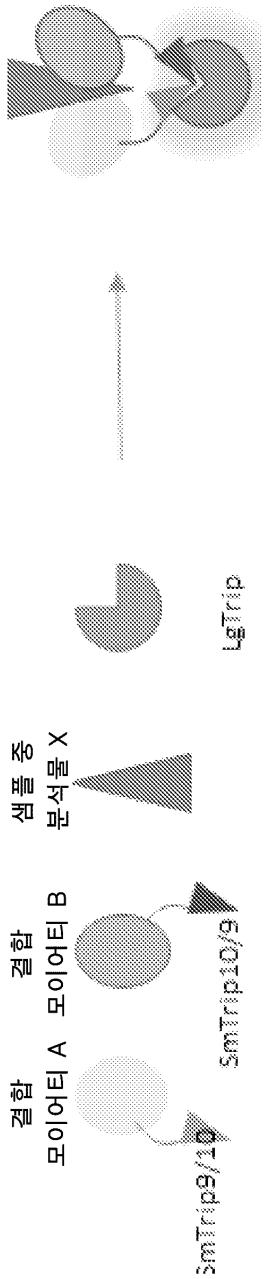
도면51a



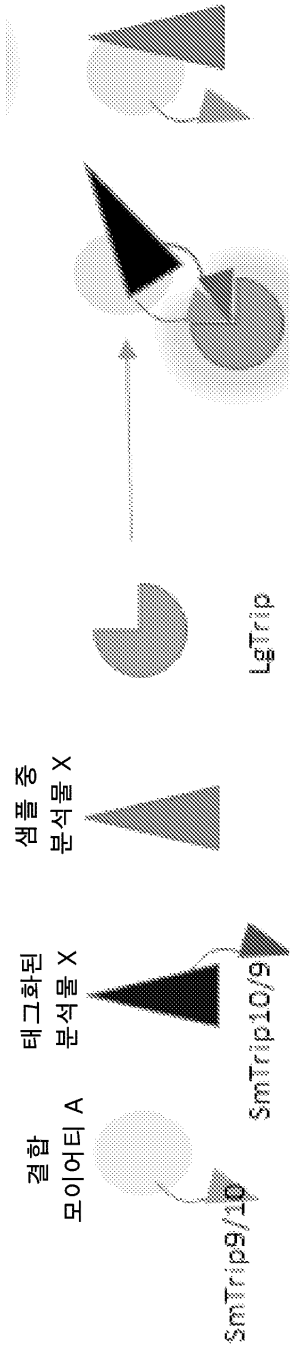
도면51b



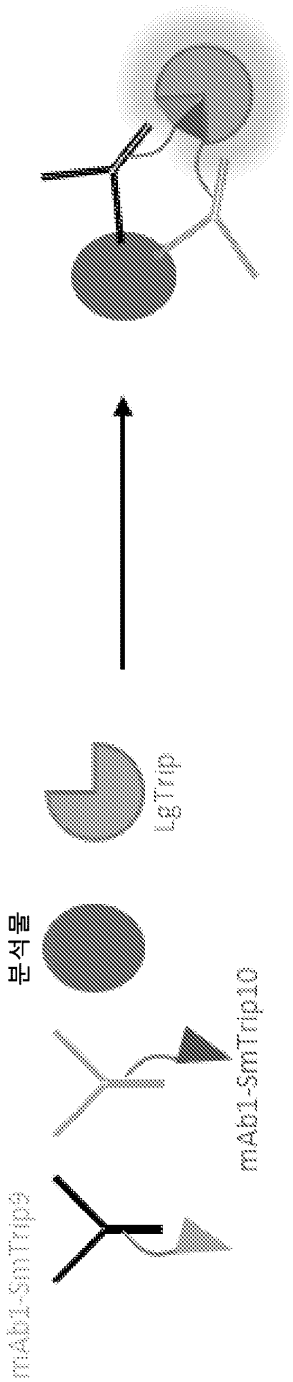
도면51c



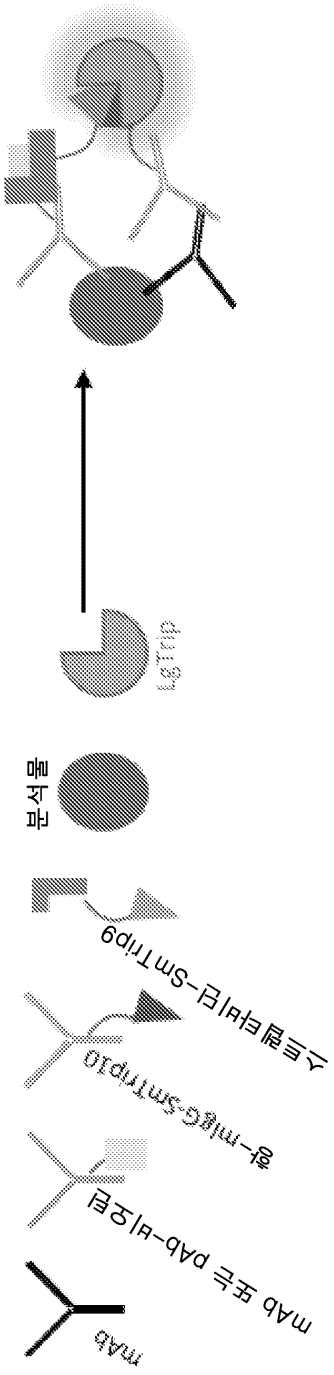
도면51d



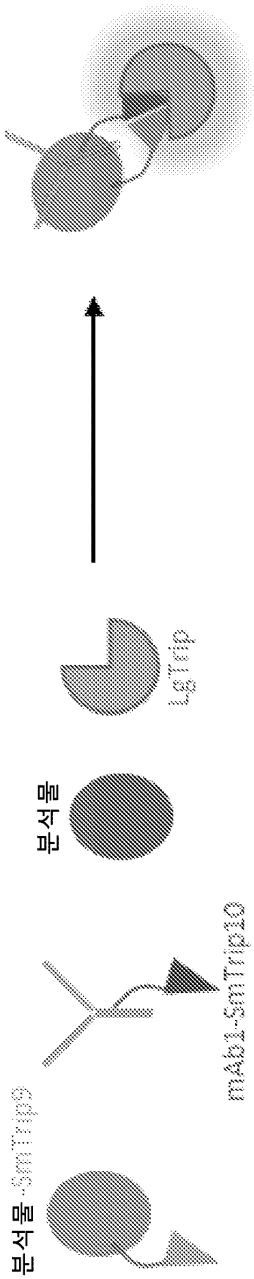
도면51e



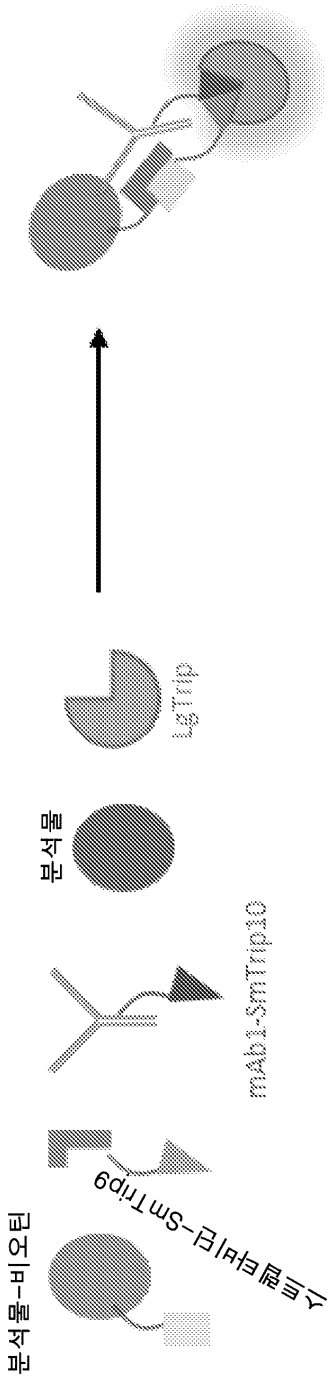
도면51f



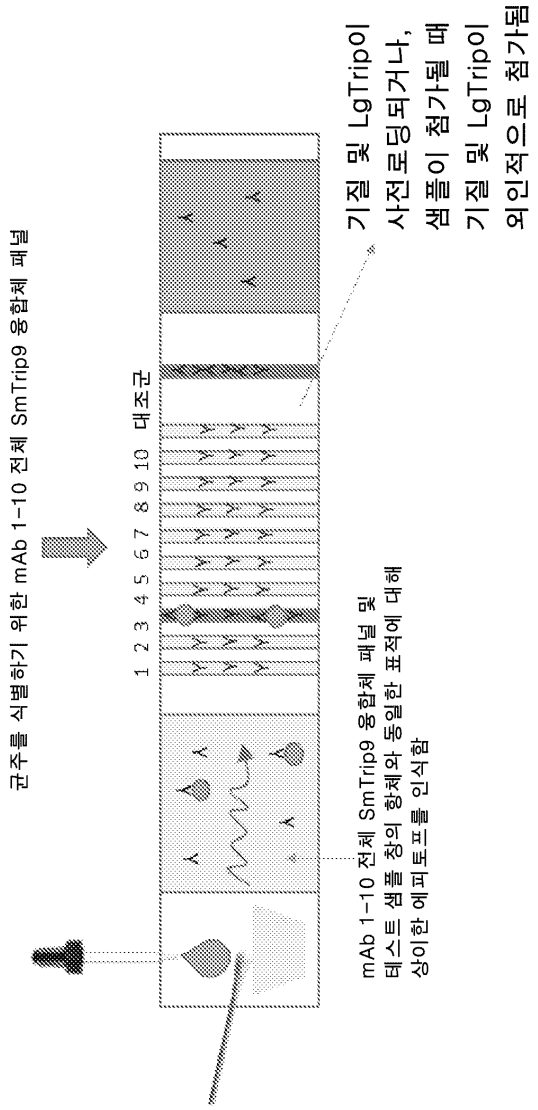
도면51g



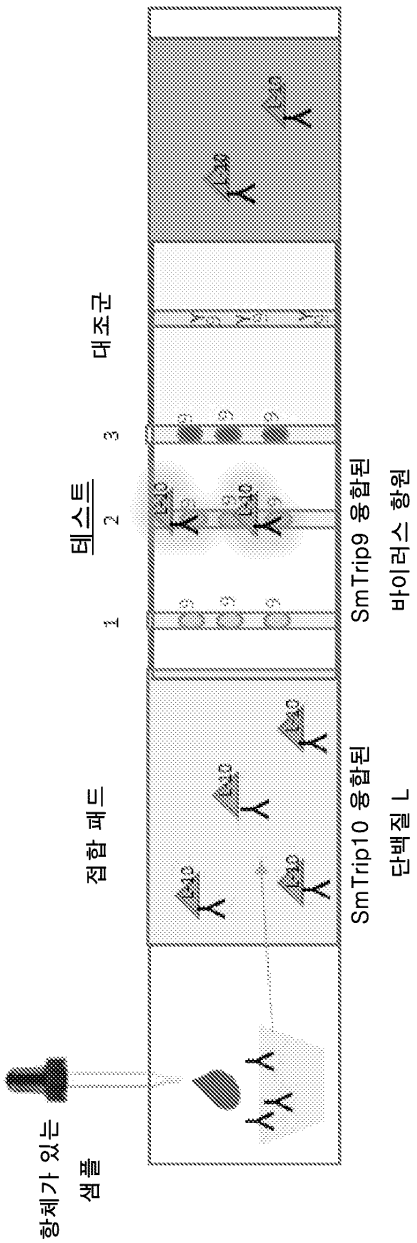
도면51h



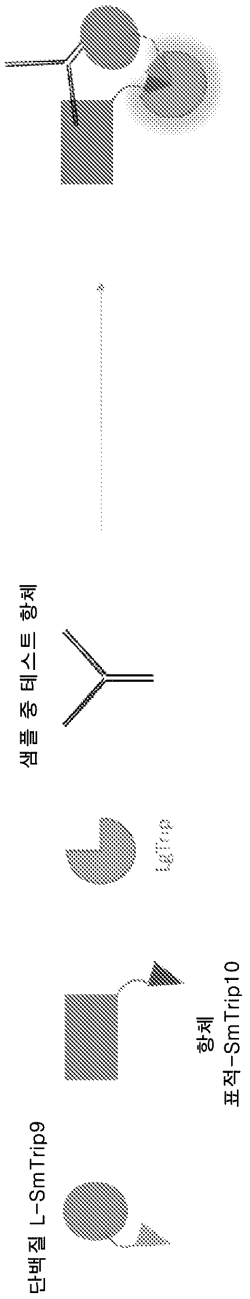
도면52


균주를 식별하기 위한 mAb 1-10 전체 SmTrip9 융합체 패널
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 대조군
기질 및 LgTrip이 사전로딩되거나, 샘플이 첨가될 때 기질 및 LgTrip이 외인적으로 첨가됨
mAb 1-10 전체 SmTrip9 융합체 패널 및 테스트 샘플 창의 항체와 동일한 표적에 대해 상이한 에피토프를 인식함

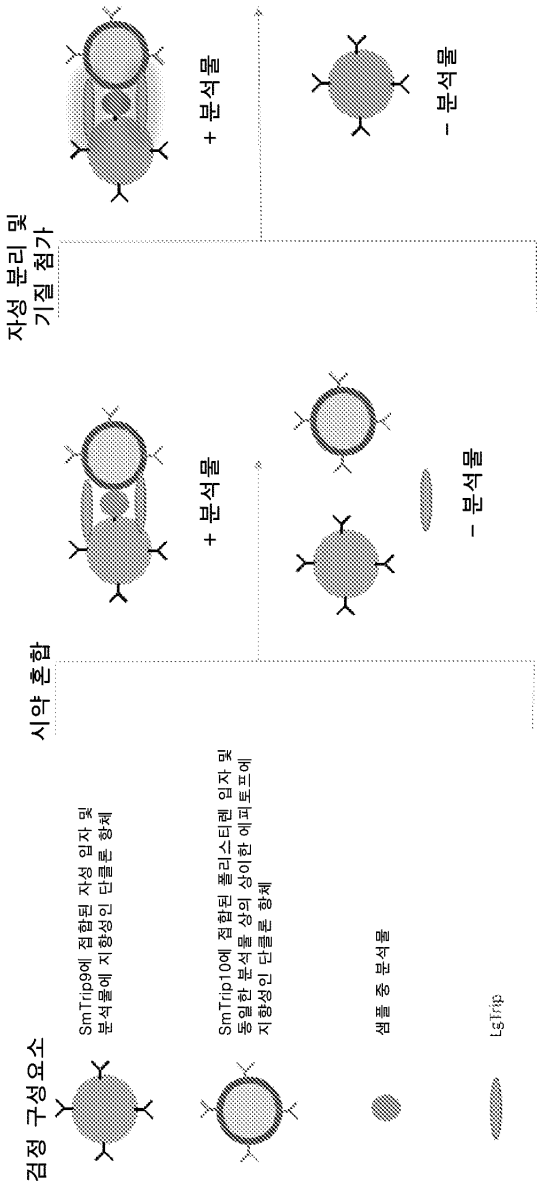
도면53


향체가 있는
샘플
접합 패드
테스트
1
2
3
대조군
SmTrip10 융합된
단백질 L
SmTrip9 융합된
바이러스 항원

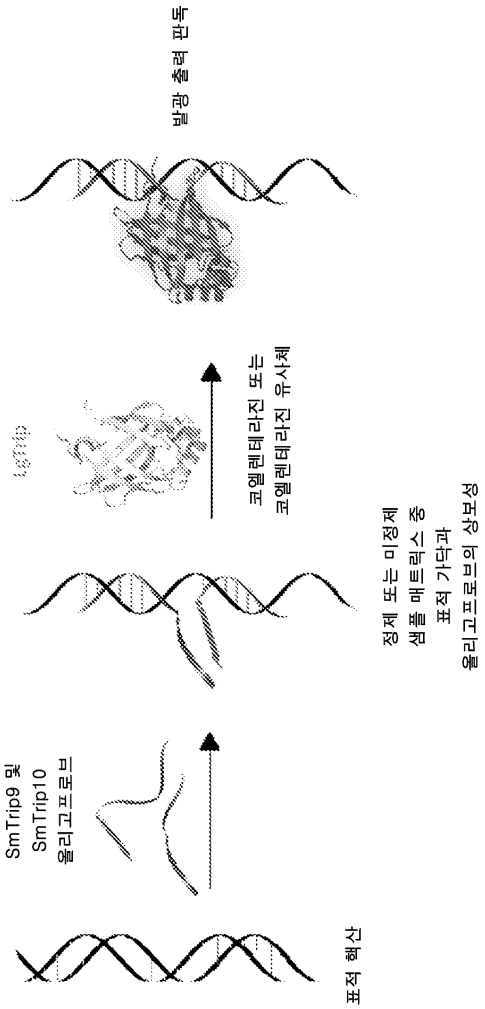
도면54



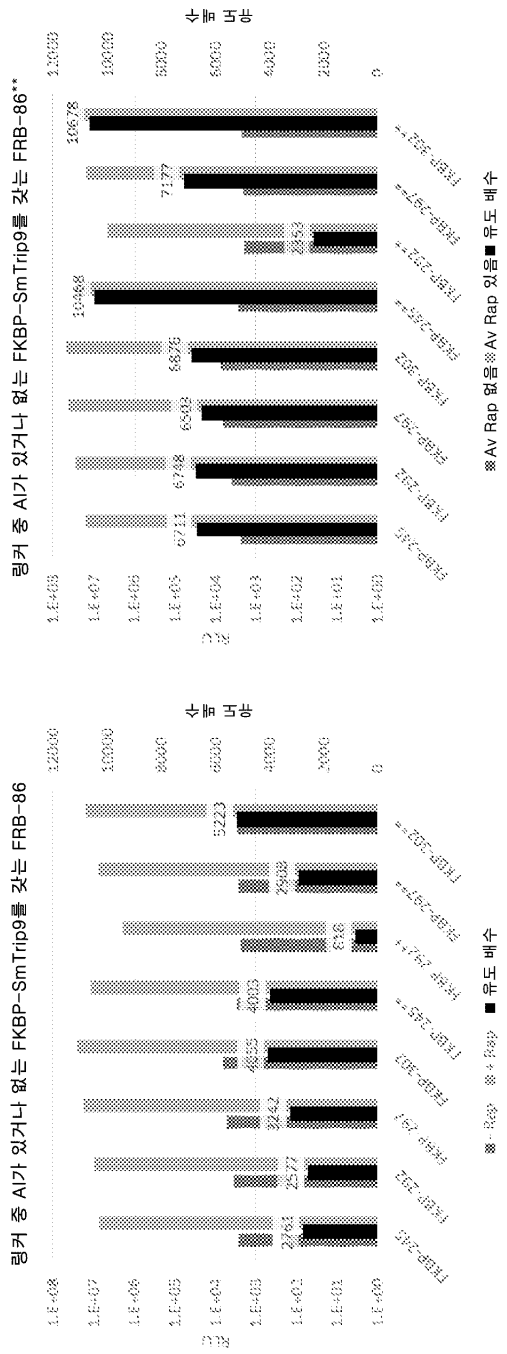
도면55


검정 구성요소
SmTrip9에 접합된 자성 입자 및 분석물에 지향성인 단클론 항체
SmTrip10에 접합된 폴리스티렌 입자 및 동일한 분석물 상의 상이한 에피토프에 지향성인 단클론 항체
샘플 중 분석물
LgTrip
시약 혼합
자성 분리 및 기질 첨가
+ 분석물
+ 분석물
- 분석물
- 분석물

도면56

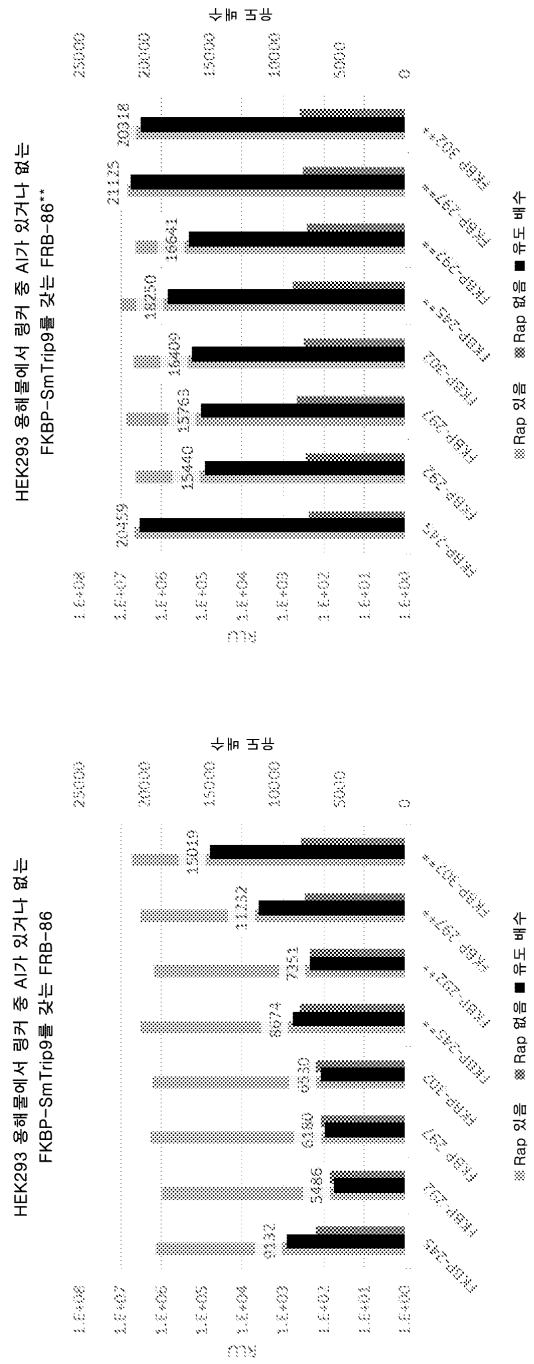

발광 출력 판독
코엘렌테라진 또는
코엘렌테라진 유사체
SmTrip9 및
SmTrip10
올리고프로브
표적 핵산
정제 또는 미정제
샘플 매트릭스 중
표적 가닥과
올리고프로브의 상보성

도면57



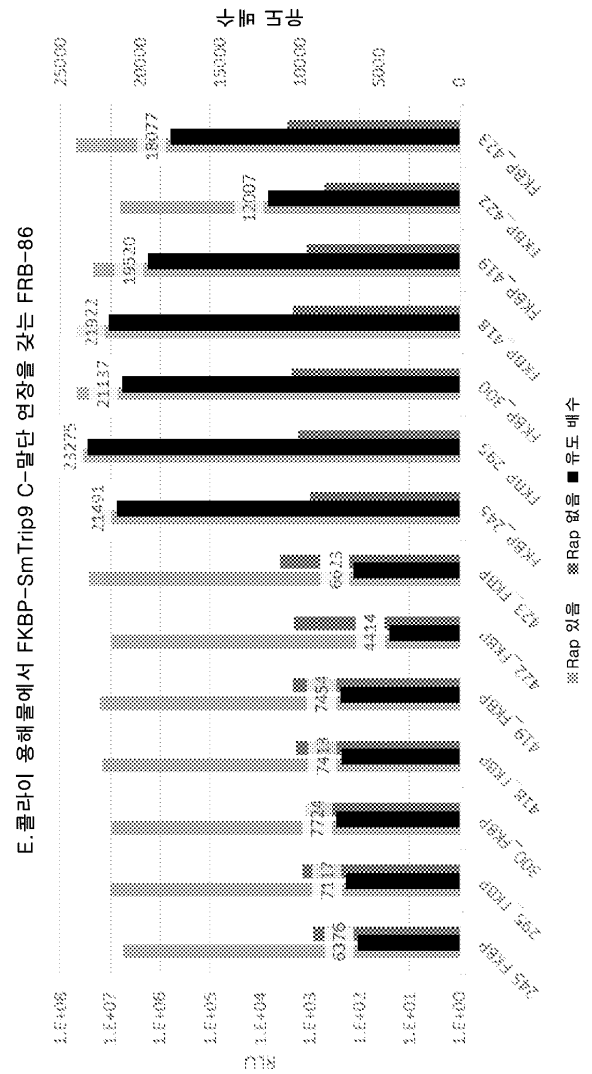
펩타이드 ID	서열번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
292.x	289	MLFRVTINS
297.x	290	MLFRVTINSV
302.x	291	MLFRVTINSVS

도면58



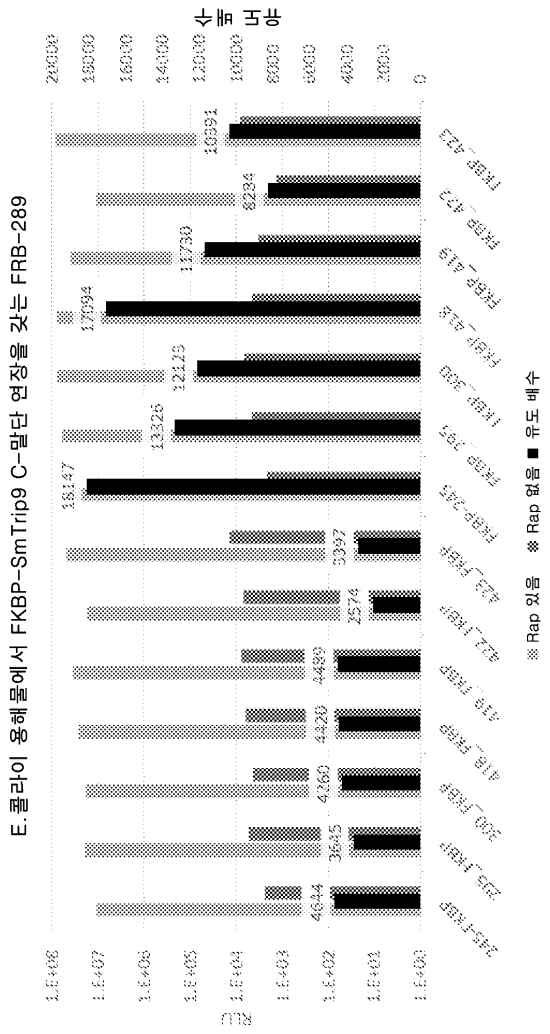
펩타이드 ID	서열번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
292.x	289	MLFRVTINS
297.x	290	MLFRVTINSV
302.x	291	MLFRVTINSVS

도면59



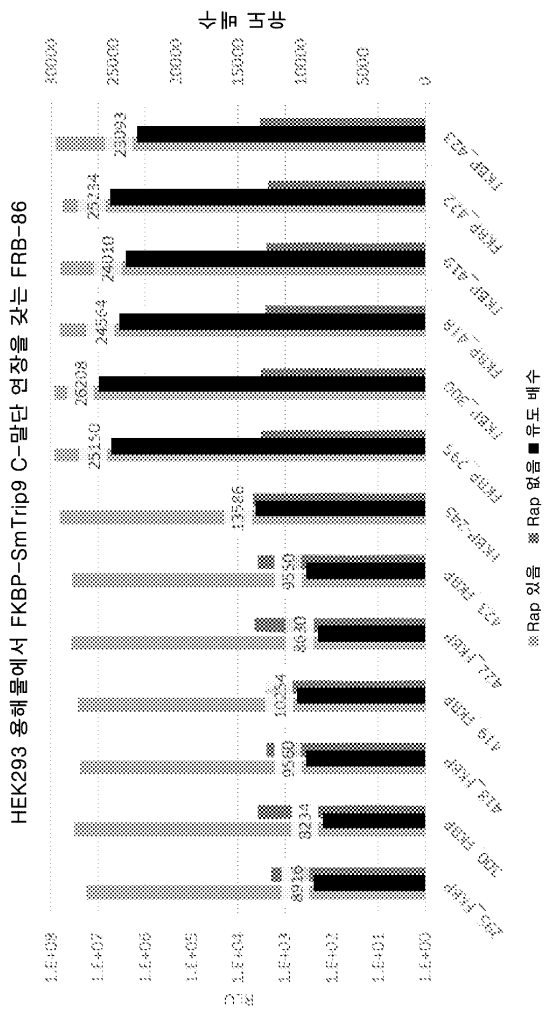
펩타이드 ID	서열 번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
295.x	220	GSMLFRVTINSV
300.x	221	GSMLFRVTINSVS
418.x	226	GSMLFRVTINSVSG
419.x	227	GSMLFRVTINSVSGW
422	228	GSMLFRVTINSVSGWR
423	229	GSMLFRVTINSVSGWK

도면60



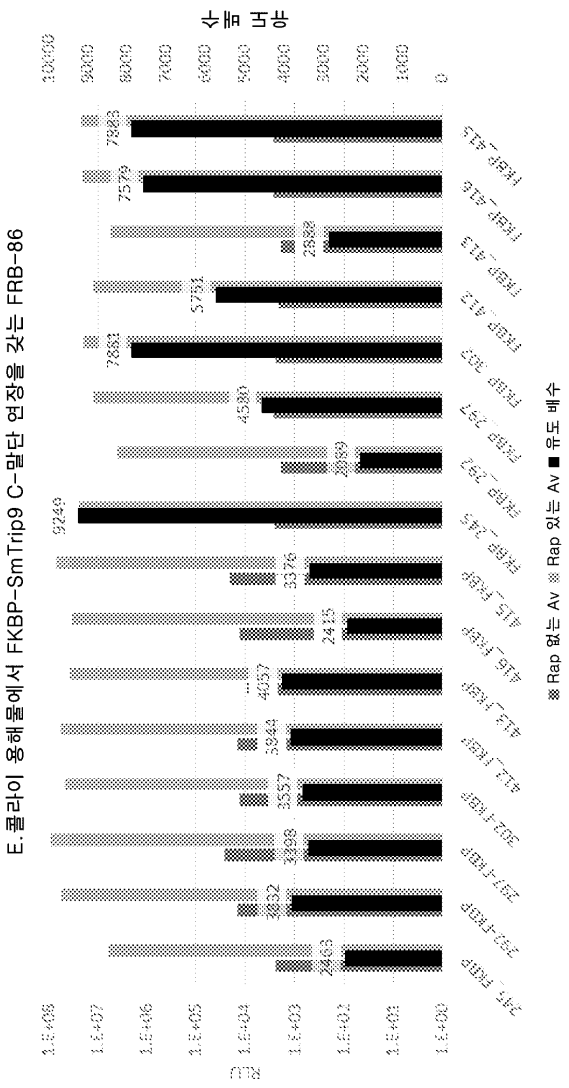
펩타이드 ID	서열 번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
295.x	220	GSMLFRVTINSV
300.x	221	GSMLFRVTINSVS
418.x	226	GSMLFRVTINSVSG
419.x	227	GSMLFRVTINSVSGW
422	228	GSMLFRVTINSVSGWR
423	229	GSMLFRVTINSVSGWK

도면61



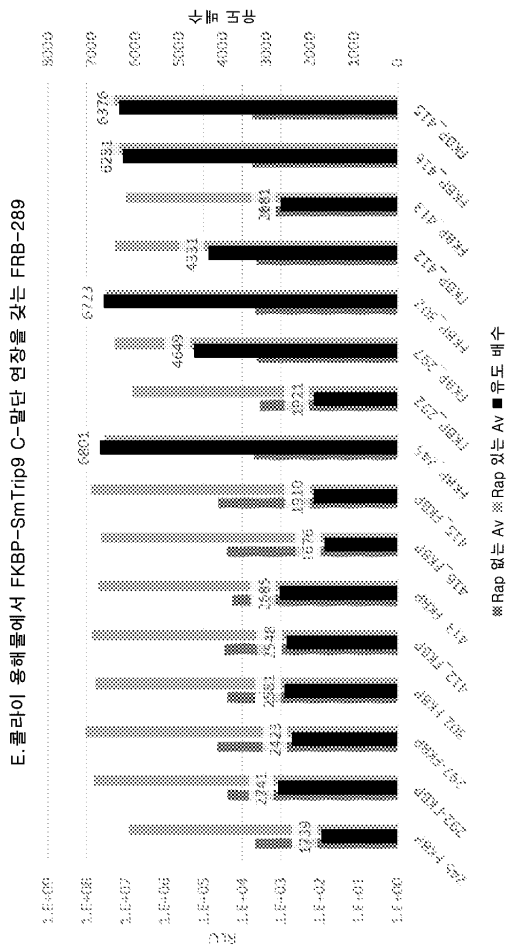
펩타이드 ID	서열 번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
295.x	220	GSMLFRVTINSV
300.x	221	GSMLFRVTINSVS
418.x	226	GSMLFRVTINSVSG
419.x	227	GSMLFRVTINSVSGW
422	228	GSMLFRVTINSVSGWR
423	229	GSMLFRVTINSVSGWK

도면62



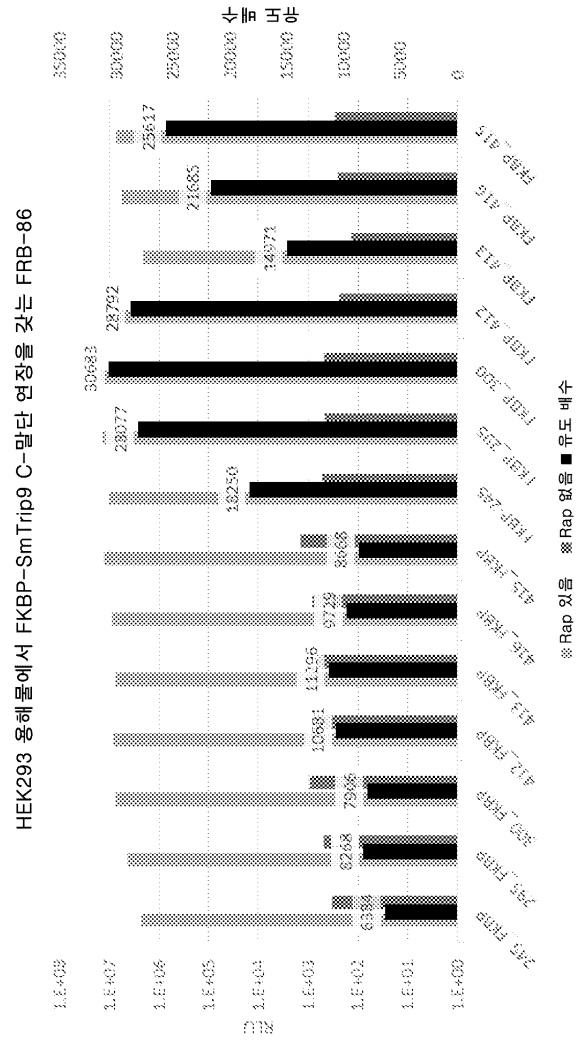
펩타이드 ID	서열 번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
295.x	220	GSMLFRVTINSV
300.x	221	GSMLFRVTINSVS
416	225	MLFRVTINSVSGWR
413.x	222	MLFRVTINSVSGW
412.x	222	MLFRVTINSVSG
415.x	224	MLFRVTINSVSGWK

도면63



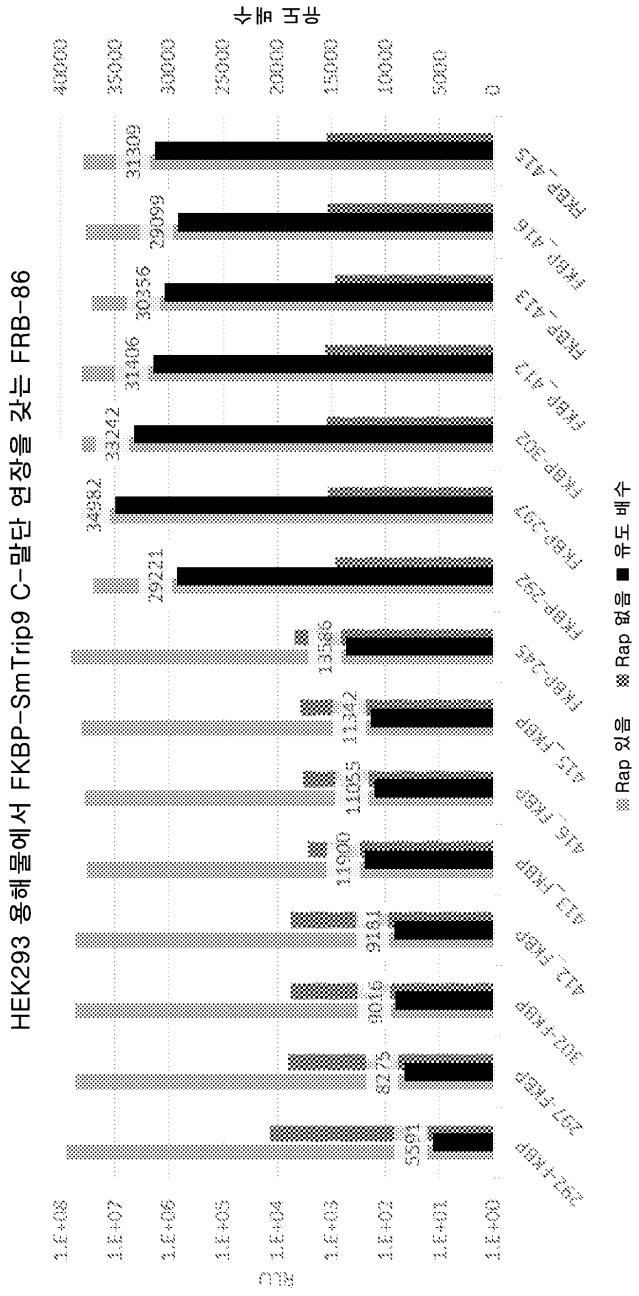
펩타이드 ID	서열 번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
295.x	220	GSMLFRVTINSV
300.x	221	GSMLFRVTINSVS
416	225	MLFRVTINSVSGWR
413.x	222	MLFRVTINSVSGW
412.x	222	MLFRVTINSVSG
415.x	224	MLFRVTINSVSGWK

도면64

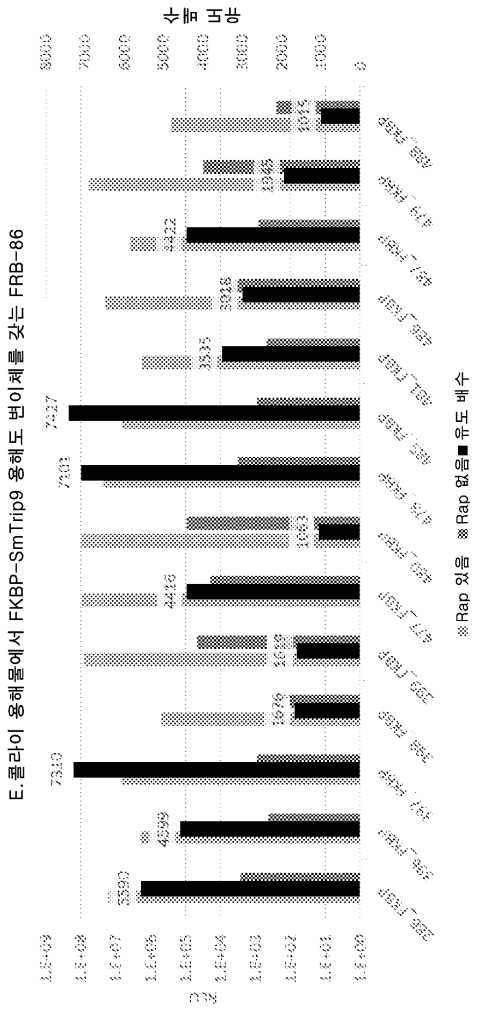


펩타이드 ID	서열 번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
295.x	220	GSMLFRVTINSV
300.x	221	GSMLFRVTINSVS
416	225	MLFRVTINSVSGWR
413.x	222	MLFRVTINSVSGW
412.x	222	MLFRVTINSVSG
415.x	224	MLFRVTINSVSGWK

도면65

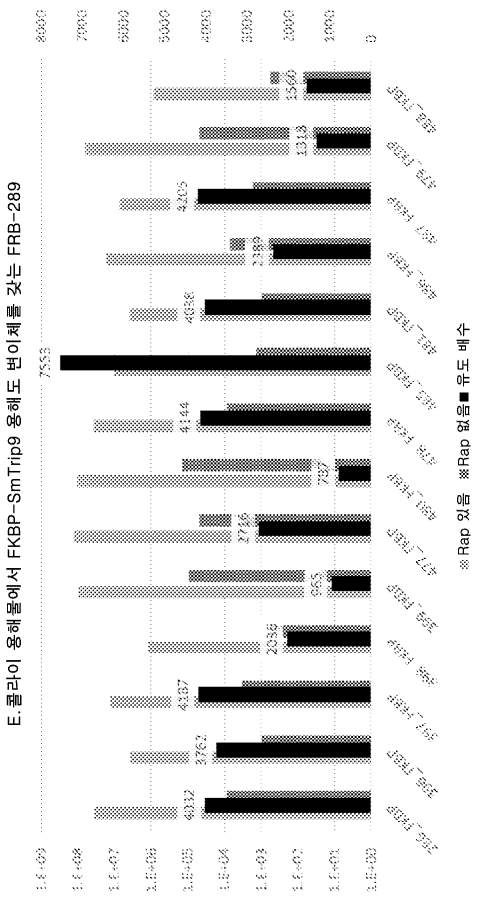

HEK293 용해물에서 FKBP-SmTrip9 C-말단 연장을 갖는 FRB-86
유도 배수
Rap 있음
Rap 없음
292-FKBP
293-FKBP
302-FKBP
412-FKBP
413-FKBP
416-FKBP
415-FKBP
245-FKBP
292-FKBP
303-FKBP
302-FKBP
412-FKBP
413-FKBP
416-FKBP
415-FKBP
245-FKBP
9016
8275
5561
11500
11855
11342
13586
29221
34282
33242
31406
30356
29099
31309

도면66



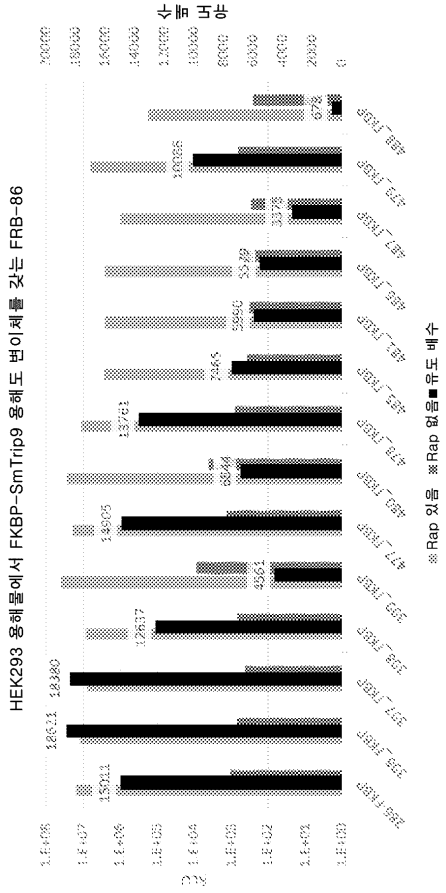
펩타이드 ID	서열 번호	서열
286	37	SSWKRGSMLFRVTINS
396	186	SSRGSMLFRVTINSWK
397	187	SKRGSMLFRVTINSWS
398	188	SWRGSMLFRVTINS
399	297	SSKRGSMLFRVTIWS
477	232	MLFRVTINSWK
478	233	MLFRVTINSWS
479	234	MLFRVTIWS
480	235	MLFRVTIWK
481	236	MLFRVKINS
485	240	MLFRVNINS
486	241	MLFRVWINS
487	242	LLFRVKINS
488	243	FLFRVTINS

도면67



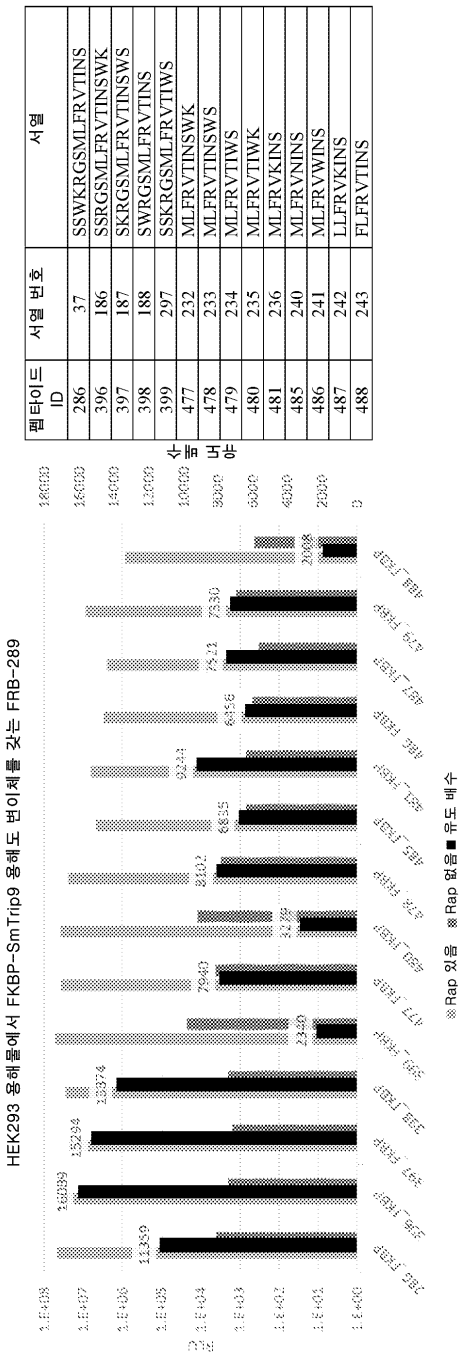
펩타이드 ID	서열 번호	서열
286	37	SSWKRGSMLFRVTINS
396	186	SSRGSMLFRVTINSWK
397	187	SKRGSMLFRVTINSWS
398	188	SWRGSMLFRVTINS
399	297	SSKRGSMLFRVTIWS
477	232	MLFRVTINSWK
478	233	MLFRVTINSWS
479	234	MLFRVTIWS
480	235	MLFRVTIWK
481	236	MLFRVKINS
485	240	MLFRVNINS
486	241	MLFRVWINS
487	242	LLFRVKINS
488	243	FLFRVTINS

도면68



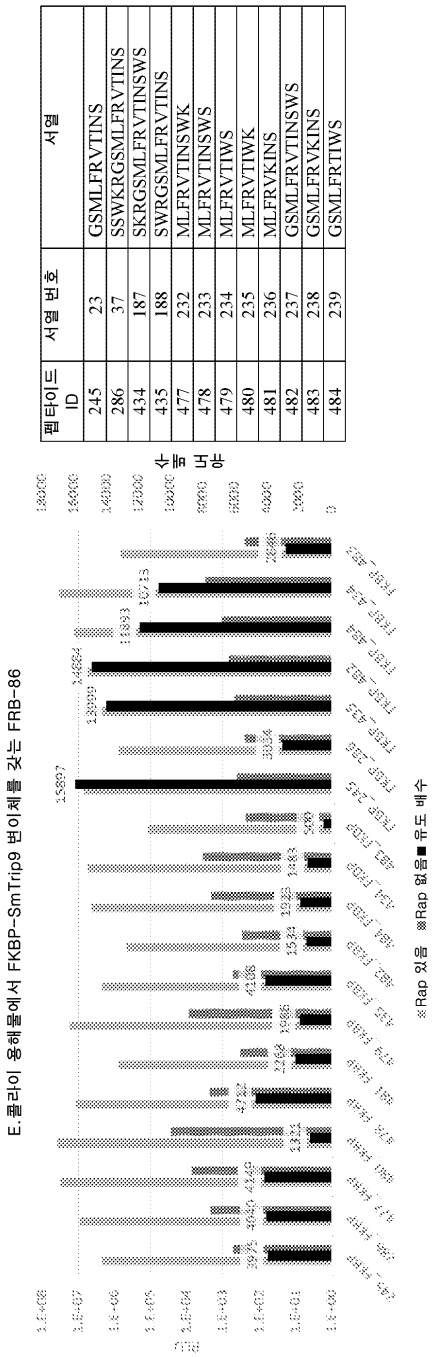
펩타이드 ID	서열 번호	서열
286	37	SSWKRGSMLFRVTINS
396	186	SSRGSMLFRVTINSWK
397	187	SKRGSMLFRVTINSWS
398	188	SWRGSMLFRVTINS
399	297	SSKRGSMLFRVTIWS
477	232	MLFRVTINSWK
478	233	MLFRVTINSWS
479	234	MLFRVTIWS
480	235	MLFRVTIWK
481	236	MLFRVKINS
485	240	MLFRVNINS
486	241	MLFRVWINS
487	242	LLFRVKINS
488	243	FLFRVTINS

도면69



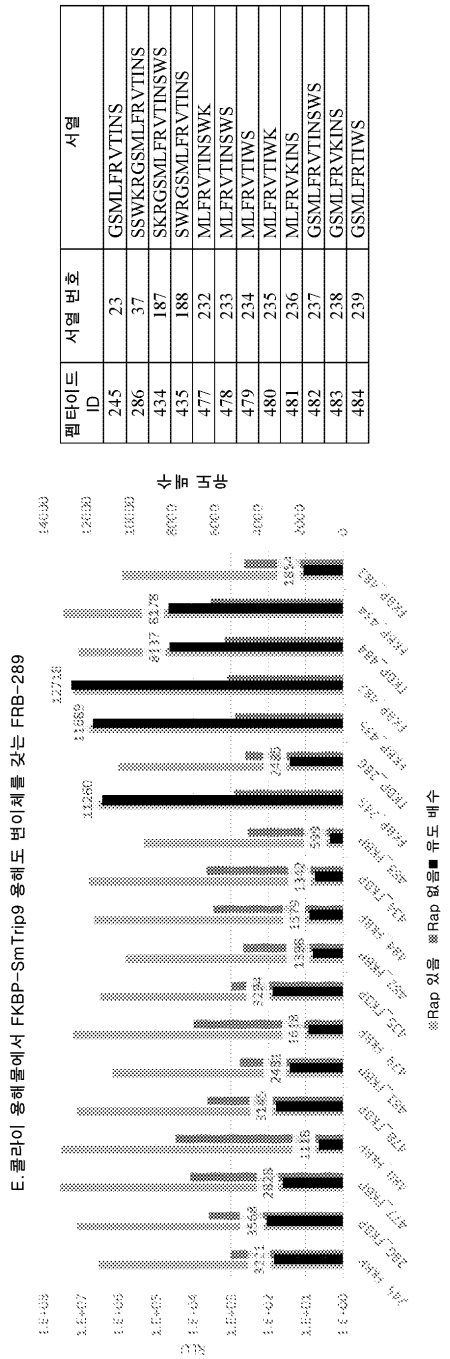
펩타이드 ID	서열 번호	서열
286	37	SSWKRGSMLFRVTINS
396	186	SSRGSMLFRVTINSWK
397	187	SKRGSMLFRVTINSWS
398	188	SWRGSMLFRVTINS
399	297	SSKRGSMLFRVTIWS
477	232	MLFRVTINSWK
478	233	MLFRVTINSWS
479	234	MLFRVTIWS
480	235	MLFRVTIWK
481	236	MLFRVKINS
485	240	MLFRVNINS
486	241	MLFRVWINS
487	242	LLFRVKINS
488	243	FLFRVTINS

도면70



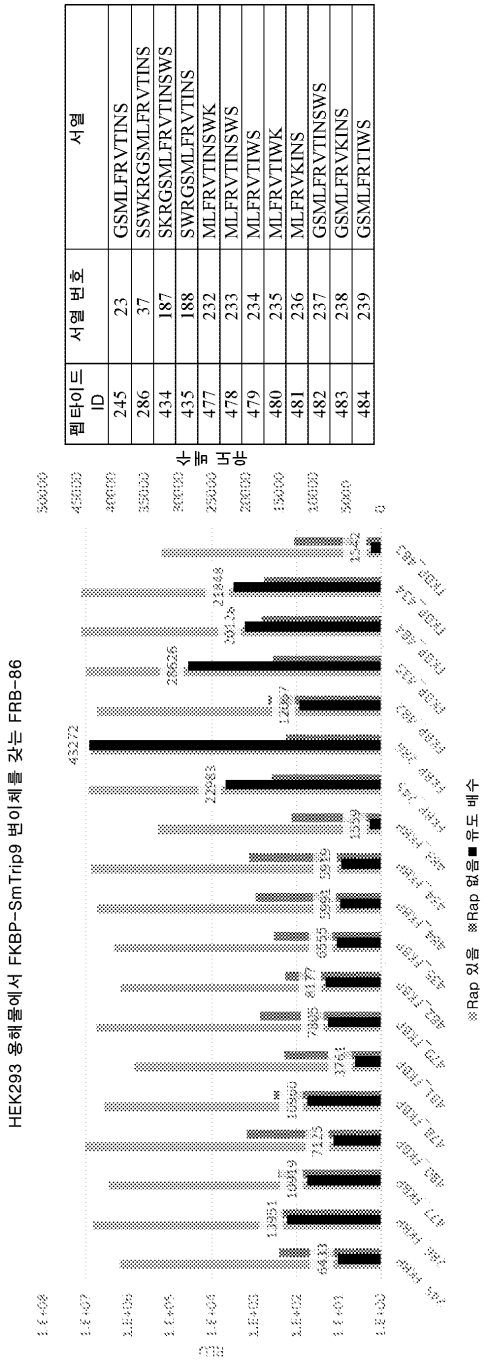
펩타이드 ID	서열 번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
286	37	SSWKRGSMLFRVTINS
434	187	SKRGSMLFRVTINSWS
435	188	SWRGSMLFRVTINS
477	232	MLFRVTINSWK
478	233	MLFRVTINSWS
479	234	MLFRVTIWS
480	235	MLFRVTIWK
481	236	MLFRVKINS
482	237	GSMLFRVTINSWS
483	238	GSMLFRVKINS
484	239	GSMLFRTIWS

도면71



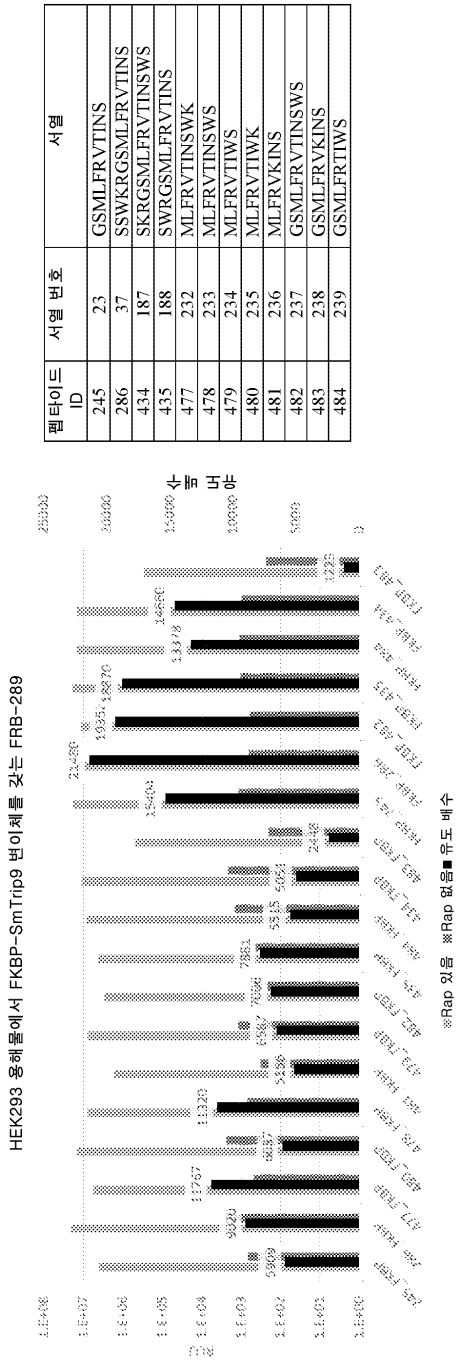
펩타이드 ID	서열 번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
286	37	SSWKRGSMLFRVTINS
434	187	SKRGSMLFRVTINSWS
435	188	SWRGSMLFRVTINS
477	232	MLFRVTINSWK
478	233	MLFRVTINSWS
479	234	MLFRVTIWS
480	235	MLFRVTIWK
481	236	MLFRVKINS
482	237	GSMLFRVTINSWS
483	238	GSMLFRVKINS
484	239	GSMLFRTIWS

도면72



펩타이드 ID	서열 번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
286	37	SSWKRGSMLFRVTINS
434	187	SKRGSMLFRVTINSWS
435	188	SWRGSMLFRVTINS
477	232	MLFRVTINSWK
478	233	MLFRVTINSWS
479	234	MLFRVTIWS
480	235	MLFRVTIWK
481	236	MLFRVKINS
482	237	GSMLFRVTINSWS
483	238	GSMLFRVKINS
484	239	GSMLFRTIWS

도면73



펩타이드 ID	서열 번호	서열
245	23	GSMLFRVTINS
286	37	SSWKRGSMLFRVTINS
434	187	SKRGSMLFRVTINSWS
435	188	SWRGSMLFRVTINS
477	232	MLFRVTINSWK
478	233	MLFRVTINSWS
479	234	MLFRVTIWS
480	235	MLFRVTIWK
481	236	MLFRVKINS
482	237	GSMLFRVTINSWS
483	238	GSMLFRVKINS
484	239	GSMLFRTIWS

도면74

합성 SmTrip9 변이체의 생화학적 분석				
펩타이드 ID	서열 번호:	서열	uM으로 나타낸 SmTrip9 Kd (RLU로 나타낸 Bmax)	uM으로 나타낸 HiBiT Kd (RLU로 나타낸 Bmax)
286	37	SSWKRGSMLFRVTINS	0.10 (2.47E7)	4.05 (2.76E7)
416	225	MLFRVTINSVSGWR	3.54 (9.38E6)	29.88 (1.13E7)
417	224	MLFRVTINSVSGWK	1.15 (1.30E7)	19.56 (1.68E7)
422	228	GSMLFRVTINSVSGWR	0.24 (2.05E7)	4.91 (2.48E7)
423	229	GSMLFRVTINSVSGWK	0.18 (2.09E7)	3.48 (2.52E7)
434	230	GSMLFRVTIWK	0.03 (2.35E7)	0.52 (2.38E7)
435	231	GSMLFRVTINSWK	0.28 (2.27E7)	6.11 (2.34E7)

도면75

합성 SmTrip9 변이체의 생화학적 분석				
펩타이드 ID	서열 번호:	서열	**SmTrip9 (uM)**	**Bmax (RLU)**
286	37	SSWKRGSMLFRVTINS	0.10	2.47E7
412	246	SSWKRMLFRVTINSVSG	0.11	2.24E7
413	247	SSWKRMLFRVTINSVSGW	0.15	2.20E7
414	248	SSWKRMLFRVTINSVSGWR	0.16	2.27E7
415	249	SSWKRMLFRVTINSVSGWK	0.18	2.34E7
418	226	GSMLFRVTINSVSG	0.31	2.20E7
419	227	GSMLFRVTINSVSGW	0.33	2.03E7
420	251	SSWKRGSMLFRVTINSVSG	0.29	2.27E7
421	252	SSWKRGSMLFRVTINSVSGW	0.26	2.38E7
424	253	SSWKRGSMLFRVTINSVSGWR	3.33	4.03E6
425	254	SSWKRGSMLFRVTINSVSGWK	0.85	2.19E7
426	255	SSWKRGSYLFRVTINS	0.29	1.76E7
427	256	SSWKRGSMLFRVKINS	0.23	2.46E7
428	257	SSWKRGSMLFRVRINS	0.04	2.38E7
430	261	SSWRGSMLFRVTIKS	0.28	2.35E7
431	262	KRSSGSMLFRVTIWS	0.03	2.38E7
432	263	SSKRMLFRVTIWS	0.01	2.39E7
433	264	KRSSMLFRVTIWS	0.02	2.56E7
422	228	GSMLFRVTINSVSGWR	0.24	2.05E7
423	229	GSMLFRVTINSVSGWK	0.18	2.09E7
434	230	GSMLFRVTIWK	0.03	2.35E7
435	231	GSMLFRVTINSWK	0.28	2.27E7
492	313	GSMLFRVTINKWK	0.71	1.89E07
493	314	GSMLFRVTIKSWK	0.47	2.19E07
494	315	GSMLFRVTINRWK	0.86	1.93E07
495	316	GSMLFRVTIRSWK	0.48	1.98E07
496	317	GSMLFRVTINDWK	2.17	9.85E06
497	318	GSMLFRVTIDSWK	5.25	1.76E07
498	319	GSMLFRVTINEWK	1.02	1.22E07
499	320	GSMLFRVTIESWK	4.25	1.71E07

도면76

펩타이드 ID	서열 번호:	서열	SmTrip9 (uM)	Bmax (RLU)
286	37	*SSWKRGSMLFRVTINS	0.10	2.75E7
445	265	*GSMKFRVTINSWK	1.02	1.84E7
450	266	*GSMLFRKTINSWK	1.14	4.92E4
455	267	*GSMLFRVTKNSWK	0.55	3.57E4
332	436	*GSMLFRVTINS	0.24	2.48E7
333	437	*GSMLFRVSINS	0.33	2.32E7
334	438	*GSMLFRVNINS	5.67	2.46E7
335	439	*GSKLFRVTINS	9.86	3.92E5
336	440	*GSRLFRVTINS	0.01	1.39E4
337	441	*GSMWFRVTINS	6.15	9.89E6
338	442	*GSMSFRVTINS	7.03	1.79E7
339	443	*GSMNFRVTINS	8.97	5.11E6
340	444	*GSMKFRVTINS	0.73	1.69E7
341	446	*GSMLFRWTINS	0.31	7.35E4
342	447	*GSMLFRSTINS	4.84	6.92E5
343	448	*GSMLFRNTINS	3.96	1.47E5
344	449	*GSMLFRKTINS	0.12	2.20E4
345	451	*GSMLFRVTWNS	2.24	5.51E5
346	452	*GSMLFRVTSNS	9.99	1.32E6
347	453	*GSMLFRVTNNS	14.58	2.51E6
348	454	*GSMLFRVTKNS	0.21	2.60E4
349	456	*GSMLFRVTIKS	0.07	2.56E7
310	489	*GSMLFRVTINSWK	0.51	1.38E07
311	490	GSMLFRVTINSWK*	12.49	8.55E06
312	491	*GSMLFRVTINSWK*	0.26	1.33E07
321	465	*GSMRFRVTINSWK*	10.57	1.47E7
322	466	*GSMDFRVTINSWK*	0.66	4.43E4
323	467	*GSMEFRVTINSWK*	NA	NA
324	468	*GSMLFRRTINSWK*	NA	1.27E4
325	469	*GSMLFRDTINSWK*	NA	1.29E4
326	470	*GSMLFRETINSWK*	NA	1.26E4
327	472	*GSMLFRVTDNSWK*	0.09	2.60E4
328	473	*GSMLFRVTENSWK*	0.02	1.70E4
329	474	*GSMKFRVTINSWK*	0.24	1.35E7
330	475	*GSMLFRKTINSWK*	1.97	1.64E5
331	476	*GSMLFRVTKNSWK*	0.97	5.63E4
*말단 미차단, NA = 해당 없음				

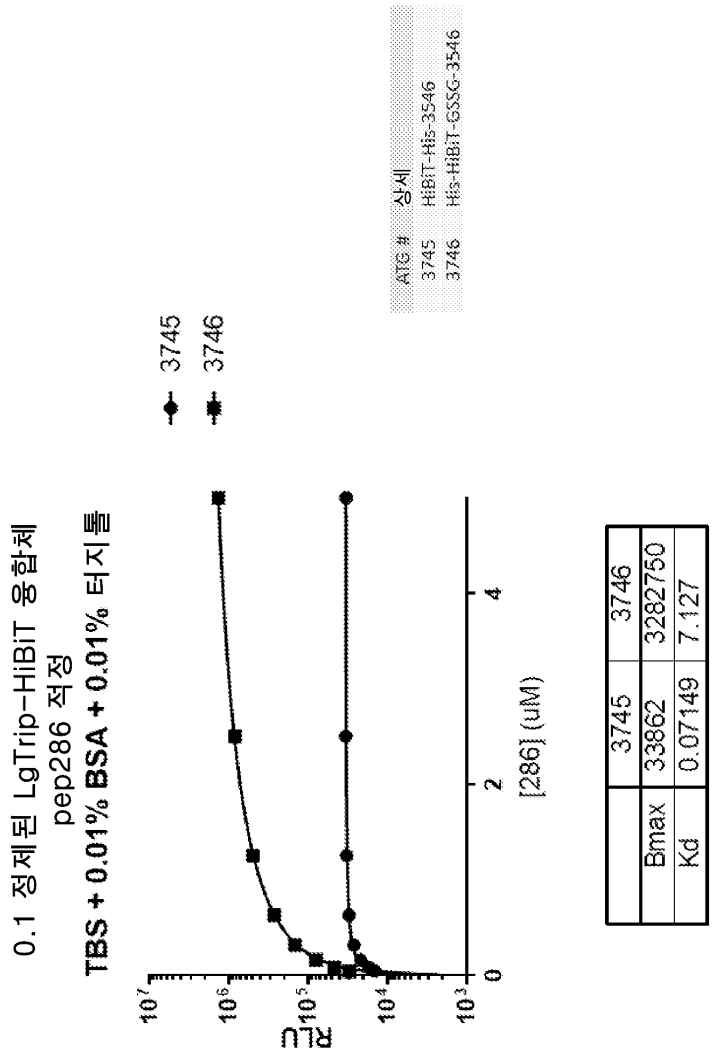
도면77a

합성 SmTrip9 펩타이드의 용해도			
펩타이드 ID	서열 번호:	서열	용해도#
286	37	SSWKRGSMLFRVTINS	Y
292	153	SSWKRMLFRVTINS	N
297	157	SSWKRMLFRVTINSV	Y
302	161	SSWKRMLFRVTINSVS	Y
305	164	SSWKRGSMLFRVTIN	Y
306	165	SSWKRGSMLFRVTI	Y
307	166	SSWKRSMLFRVTIN	Y
308	167	SSWKRMLFRVTIN	N
312	171	SSWKRMLFRVTI	Y
396	186	SSRGSMLFRVTINSWK	Y
397	187	SKRGSMLFRVTINSWS	Y
398	188	SWRGSMLFRVTINS	Y
400	189	SSRGSMLFRVTIWK	Y
401	190	SSWKRGSMLYRVTINS	Y
402	191	SSWKRGSMLWRVTINS	Y
403	192	SSWKRGSMLHRVTINS	Y
404	193	SSWKRGSLLFRVTINS	Y
405	194	SSWKRGSKLFRVTINS	Y
406	195	SSWKRGSRLFRVTINS	Y
407	196	SSWKRGSFLFRVTINS	Y
408	197	SSWKRGSWLFRVTINS	Y
409	198	SSWKRGSMLFRVSINS	Y
410	199	SSWKRGSMLFRVQINS	Y
411	200	SSWKRGSMLFRVNINS	Y
412	246	SSWKRMLFRVTINSVSG	Y
413	247	SSWKRMLFRVTINSVSGW	N
414	248	SSWKRMLFRVTINSVSGWR	Y
415	249	SSWKRMLFRVTINSVSGWK	Y
416	225	MLFRVTINSVSGWR	N
417	250	MLFRVTINSVSGWK	Y
418	251	SSWKRGSMLFRVTINSVSG	N
419	252	SSWKRGSMLFRVTINSVSGW	Y
420	253	SSWKRGSMLFRVTINSVSGWR	Y
421	254	SSWKRGSMLFRVTINSVSGWK	Y
422	228	GSMLFRVTINSVSGWR	Y
423	229	GSMLFRVTINSVSGWK	Y
424	255	SSWKRGSYLFRVTINS	Y
425	256	SSWKRGSMLFRVKINS	Y
426	257	SSWKRGSMLFRVRINS	Y
427	258	SSWKRGSMLFRVWINS	Y
428	259	SSKRGSMLFRVTIWSV	Y
430	261	SSWRGSMLFRVTIKS	Y
431	262	KRSSGSMLFRVTIWS	Y
432	263	SSKRMLFRVTIWS	Y
433	264	KRSSMLFRVTIWS	Y
434	230	GSMLFRVTIWK	Y
435	231	GSMLFRVTINSWK	N
445	265	GSMKFRVTINSWK	Y
450	266	GSMLFRKTINSWK	Y
455	267	GSMLFRVTKNSWK	Y
#수회 동결/해동 후 약 1mM로 물에서 *말단 미차단			

도면77b

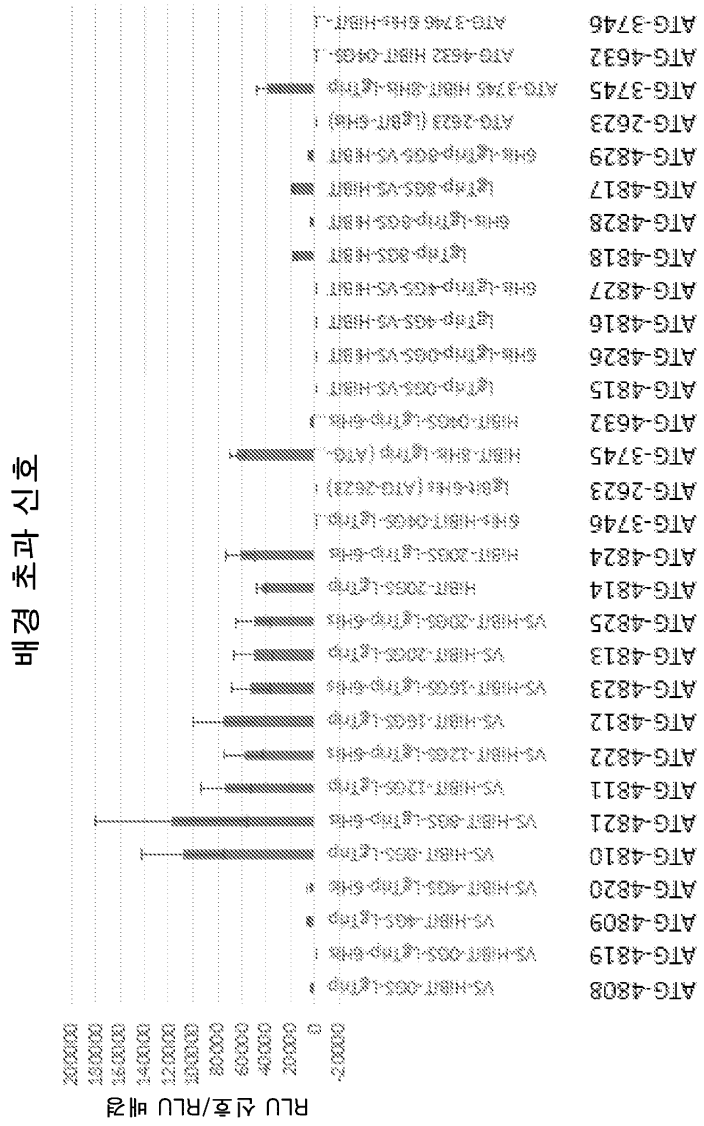
합성 SmTrip9 펩타이드의 용해도			
펩타이드 ID	서열 번호:	서열	용해도#
521	268	GKMLFRVTINSWK	Y
522	269	GKMLFRVTIWK	Y
523	270	GSMKFRVTINSWK	Y
524	271	GSMKFRVTIWK	Y
525	272	GRMLFRVTINSWK	N
526	273	GRMLFRVTIWK	Y
527	274	GSMRFRVTINSWK	N
528	275	GSMRFRVTIWK	Y
529	276	GDMLFRVTINSWK	Y
530	277	GDMLFRVTIWK	Y
531	278	GSMDFRVTINSWK	Y
532	279	GSMDFRVTIWK	Y
533	280	GEMLFRVTINSWK	Y
535	281	GSMEFRVTINSWK	Y
536	282	GSMEFRVTIWK	Y
538	283	GSMLFRVTIWKVK	Y
539	284	GSMLFRVTIWSVK	Y
540	285	GSMLFRVTIWSK	Y
541	286	GSMLFRVTIWKWK	N
542	287	GSMLFRVTIWKK	Y
436	332	*GSMLFRVTINS	Y
437	333	*GSMLFRVSINS	Y
438	334	*GSMLFRVNINS	Y
439	335	*GSKLFRVTINS	Y
440	336	*GSRLFRVTINS	Y
441	337	*GSMWFRVTINS	N
442	338	*GSMSFRVTINS	Y
443	339	*GSMNFRVTINS	Y
444	340	*GSMKFRVTINS	Y
446	341	*GSMLFRWTINS	Y
447	342	*GSMLFRSTINS	Y
448	343	*GSMLFRNTINS	Y
449	344	*GSMLFRKTINS	Y
451	345	*GSMLFRVTWNS	Y
452	346	*GSMLFRVTSNS	Y
453	347	*GSMLFRVTNNS	Y
454	348	*GSMLFRVTKNS	Y
456	349	*GSMLFRVTIKS	Y
489	310	*GSMLFRVTINSWK	Y
490	311	GSMLFRVTINSWK*	N
491	312	*GSMLFRVTINSWK*	Y
465	465	*GSMRFRVTINSWK*	Y
466	466	*GSMDFRVTINSWK*	Y
467	467	*GSMEFRVTINSWK*	Y
468	468	*GSMLFRRTINSWK*	Y
469	469	*GSMLFRDTINSWK*	N
470	470	*GSMLFRETINSWK*	N
472	472	*GSMLFRVTDNSWK*	Y
473	473	*GSMLFRVTENSWK*	Y
474	474	*GSMKFRVTINSWK*	Y
475	475	*GSMLFRKTINSWK*	Y
476	476	*GSMLFRVTKNSWK*	Y
#수회 동결/해동 후 약 1mM로 물에서 *말단 미차단			

도면78a

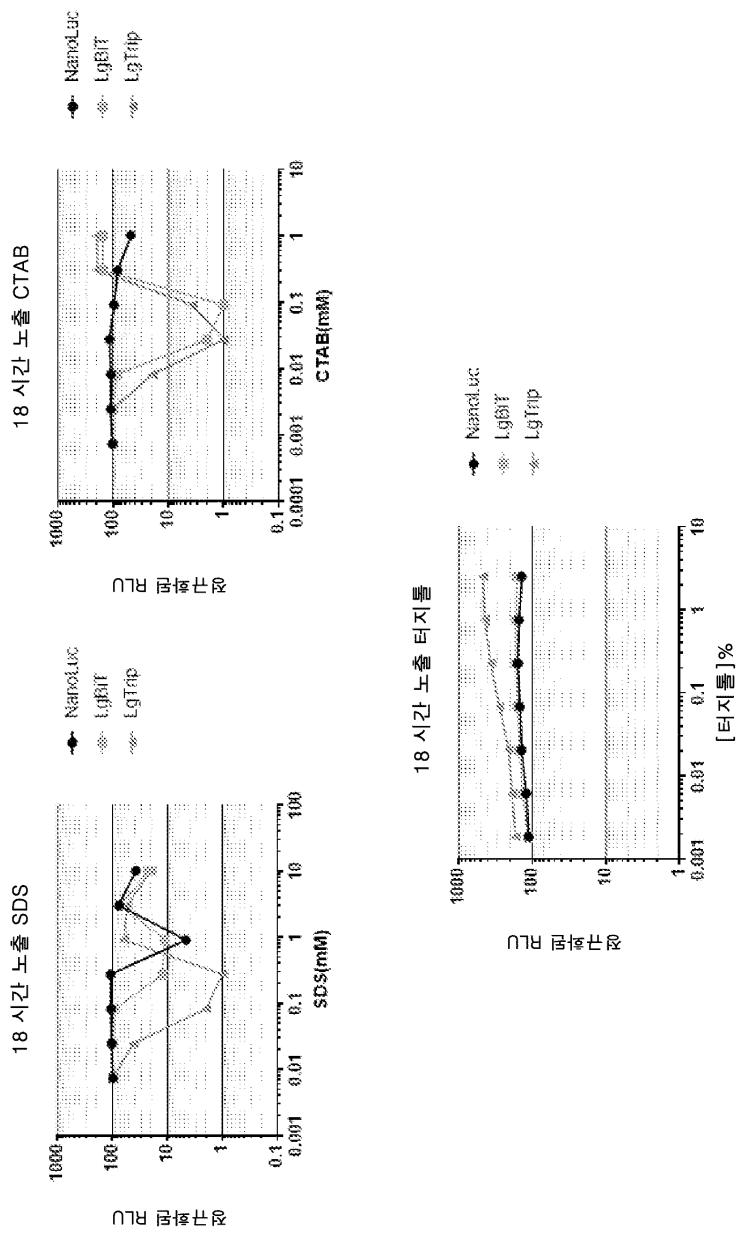


	3745	3746
Bmax	33862	3282750
Kd	0.07149	7.127

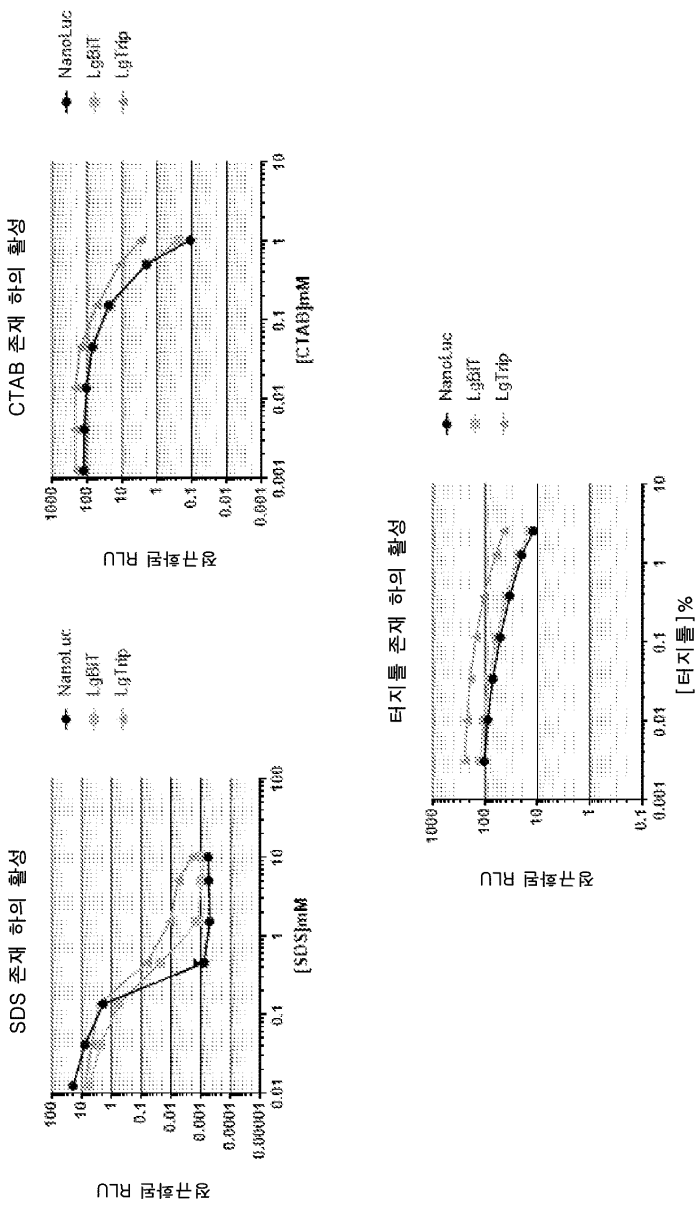
도면78b


배경 초과 신호
RLU 신호/RLU 배경
0
20000
40000
60000
80000
100000
120000
140000
160000
180000
200000
ATG-4808 VS-HBIT-ΔDD3-LgTrip
ATG-4819 VS-HBIT-ΔDD3-LgTrip-6His
ATG-4809 VS-HBIT-4GS-LgTrip
ATG-4820 VS-HBIT-4GS-LgTrip-6His
ATG-4810 VS-HBIT-8DD3-LgTrip
ATG-4821 VS-HBIT-8DD3-LgTrip-6His
ATG-4811 VS-HBIT-12DS-LgTrip
ATG-4822 VS-HBIT-12DS-LgTrip-6His
ATG-4812 VS-HBIT-16DS-LgTrip
ATG-4823 VS-HBIT-16DS-LgTrip-6His
ATG-4813 VS-HBIT-20DS-LgTrip
ATG-4825 VS-HBIT-ΔDD3-LgTrip-6His
ATG-4814 HBIT-20D3-LgTrip
ATG-4824 HBIT-20D3-LgTrip-6His
ATG-3746 6His-HBIT-DD3-LgTrip
ATG-2623 LgBiT-6His (ATG-2628)
ATG-3745 HBIT-8His-LgTrip (ATG-
ATG-4632 HBIT-DD3-LgTrip-6His
ATG-4815 LgTrip-DD3-VS-HBIT
ATG-4826 6His-LgTrip-DD3-VS-HBIT
ATG-4816 LgTrip-4GS-VS-HBIT
ATG-4827 6His-LgTrip-4DS-VS-HBIT
ATG-4818 LgTrip-8DS-HBIT
ATG-4828 6His-LgTrip-8DS-HBIT
ATG-4817 LgTrip-8DS-VS-HBIT
ATG-4829 6His-LgTrip-8DS-VS-HBIT
ATG-2623 ATG-2628 (LgBiT-6His)
ATG-3745 ATG-3745 HBIT-8His-LgTrip
ATG-4632 ATG-4632 HBIT-DD3-...
ATG-3746 ATG-3746 6His-HBIT-...

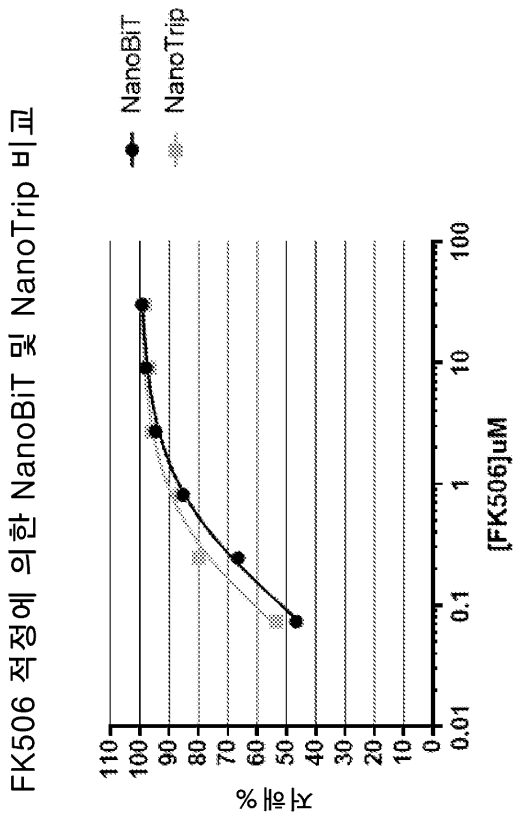
도면79


18 시간 노출 SDS
NanoLuc
LgBiT
LgTrip
정규화된 RLU
SDS(mM)
18 시간 노출 CTAB
CTAB(mM)
18 시간 노출 터지톨
[터지톨]%

도면80


SDS 존재 하의 활성
정규화된 RLU
[SDS]mM
CTAB 존재 하의 활성
정규화된 RLU
[CTAB]mM
터지톨 존재 하의 활성
정규화된 RLU
[터지톨]%
NanoLuc
LgBiT
LgTrip

도면81


FK506 적정에 의한 NanoBiT 및 NanoTrip 비교
NanoBiT
NanoTrip
저해%
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0.01
0.1
1
10
100
[FK506]uM

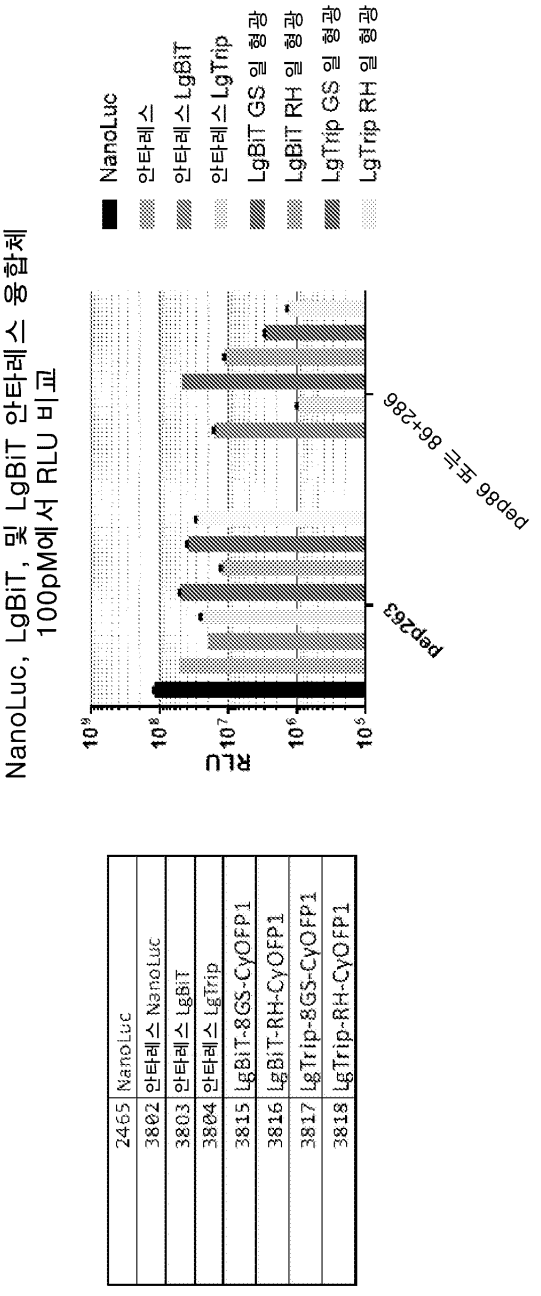
도면82

플레이트	서열	펩타이드	[illegible]	[illegible]	정규화된 Kd	정규화된 Vmax
1	HiBiT	86	0.5113	2.27E+07	1.00	1.00
1	VS	289	0.3384	2.40E+07	0.35	1.16
1	VA	359	0.539	2.46E+07	0.55	1.19
1	VC	360	0.4754	2.33E+07	0.42	1.02
1	VD	361	0.8357	1.95E+07	0.92	0.94
1	VE	362	0.5681	2.28E+07	0.62	1.05
1	VF	363	0.4271	2.21E+07	0.47	1.02
1	VG	364	0.6731	2.23E+07	0.74	1.03
1	VH	365	0.6093	2.08E+07	0.67	0.96
1	VI	366	0.3359	2.30E+07	0.35	1.06
1	VK	367	0.665	2.37E+07	0.73	1.09
1	VL	368	0.4425	2.28E+07	0.49	1.05
2	HiBiT	86	0.7469	1.93E+07	1.00	1.00
2	VS	289	0.25	2.04E+07	0.33	1.06
2	VM	369	0.3402	1.96E+07	0.46	1.01
2	VN	370	0.643	1.91E+07	0.86	0.98
2	VP	371	0.5216	1.90E+07	0.70	1.04
2	VQ	372	0.4074	1.80E+07	0.55	0.98
2	VR	373	0.3854	1.71E+07	0.52	0.94
2	VT	374	0.2813	1.75E+07	0.38	0.96
2	VV	375	0.218	1.85E+07	0.29	1.01
2	VW	376	0.2146	1.71E+07	0.29	0.93
2	VY	377	0.3065	1.70E+07	0.41	0.93
2	A	340	0.5031	1.84E+07	0.67	1.01
3	HiBiT	86	0.6417	2.01E+07	1.00	1.00
3	VS	289	0.3156	2.23E+07	0.37	1.11
3	C	342	0.5503	1.86E+07	0.65	0.96
3	D	342	0.954	1.96E+07	1.13	0.97
3	E	343	0.7299	2.07E+07	0.87	1.03
3	F	344	0.5474	2.06E+07	0.65	1.02
3	G	148	0.7112	2.11E+07	0.84	1.05
3	H	345	0.6065	1.82E+07	0.72	0.95
3	I	346	0.5149	2.01E+07	0.61	1.00
3	K	347	0.7926	1.85E+07	0.94	0.97
3	L	348	0.5383	1.86E+07	0.64	0.93
3	M	349	0.5381	1.92E+07	0.64	0.98
4	HiBiT	86	0.6854	1.82E+07	1.00	1.00
4	VS	289	0.277	1.96E+07	0.31	1.08
4	N	83	0.657	1.73E+07	0.74	0.85
4	P	350	0.6608	1.78E+07	0.75	0.98
4	Q	351	0.5036	1.69E+07	0.57	0.91
4	R	352	0.5447	1.61E+07	0.79	0.88
4	T	353	0.4236	1.68E+07	0.48	0.91
4	W	354	0.2578	1.68E+07	0.29	0.91
4	Y	355	0.4013	1.48E+07	0.45	0.81
4	S	357	0.4579	1.56E+07	0.52	0.85
4	NS	156	0.2714	1.71E+07	0.31	0.94
4	229	229	0.6987	1.46E+07	0.79	0.80

도면83

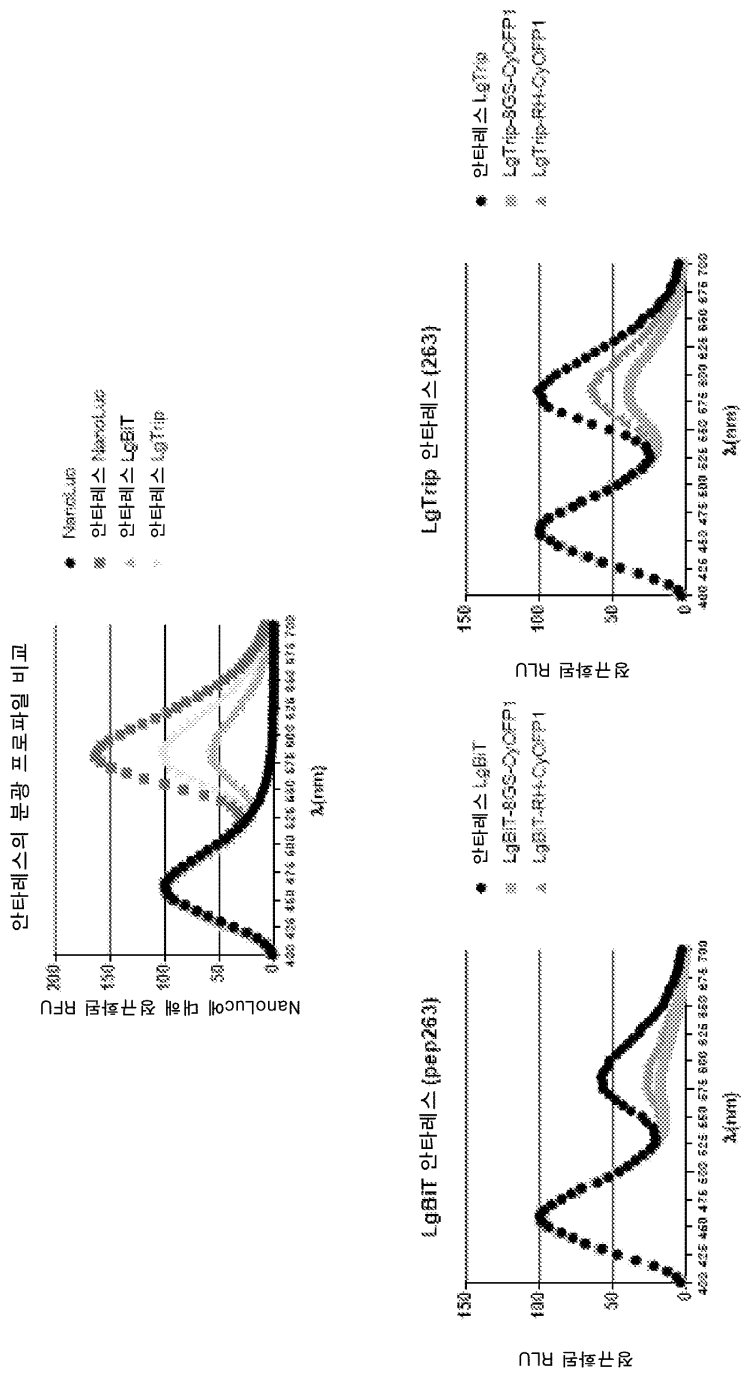
연장	펩타이드 ID	Kd (uM)	Bmax	정규화된 Kd	정규화된 Bmax
HiBiT	86	0.68	2.50E+07	1.00	1.00
VS	289	0.23	2.92E+07	0.34	1.17
AW	457	0.19	2.75E+07	0.29	1.10
GW	458	0.19	2.88E+07	0.27	1.15
SW	459	0.19	2.90E+07	0.28	1.16
LW	460	0.22	2.84E+07	0.32	1.14
IW	461	0.20	2.70E+07	0.30	1.08
CW	462	0.38	2.72E+07	0.57	1.09
WW	463	0.46	2.62E+07	0.68	1.05
YW	464	0.22	2.77E+07	0.33	1.11

도면84

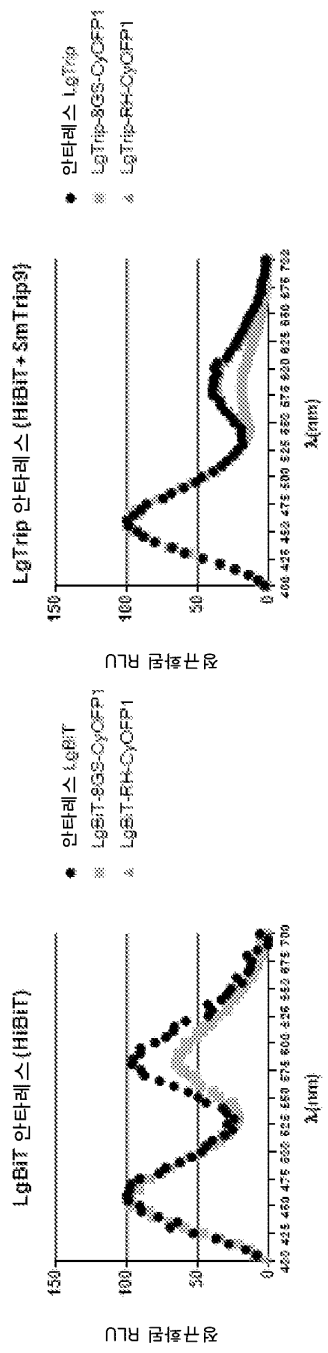


2465	NanoLuc
3802	안타레스 NanoLuc
3803	안타레스 LgBiT
3804	안타레스 LgTrip
3815	LgBiT-8GS-CyOFP1
3816	LgBiT-RH-CyOFP1
3817	LgTrip-8GS-CyOFP1
3818	LgTrip-RH-CyOFP1

도면85a


안티레스의 분광 프로파일 비교
NanoLuc에 대해 정규화된 RFU
파장(nm)
NanoLuc
안티레스 NanoLuc
안티레스 LgBiT
안티레스 LgTrip
LgBiT 안티레스 (pep263)
정규화된 RLU
안티레스 LgBiT
LgBiT-8GS-CyOFP1
LgBiT-RH-CyOFP1
LgTrip 안티레스 (263)
안티레스 LgTrip
LgTrip-8GS-CyOFP1
LgTrip-RH-CyOFP1

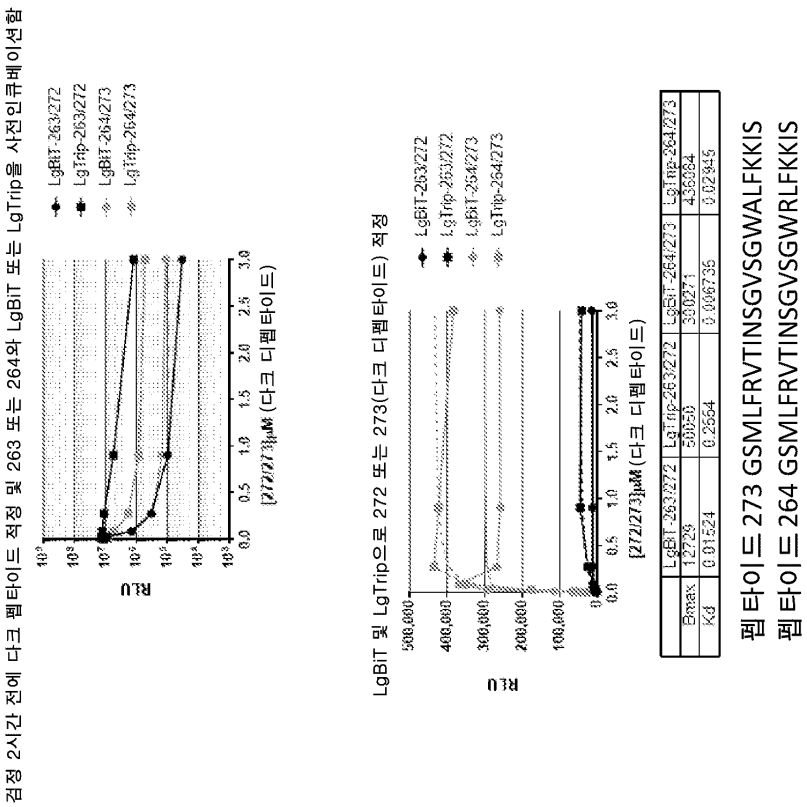
도면85b


LgBiT 안타레스 (HiBiT)
정규화된 RLU
λ(nm)
안타레스 LgBiT
LgBiT-8GS-CyOFP1
LgBiT-RH-CyOFP1
LgTrip 안타레스 (HiBiT-SmTrip3)
정규화된 RLU
λ(nm)
안타레스 LgTrip
LgTrip-8GS-CyOFP1
LgTrip-RH-CyOFP1

도면86

Pep 272 GSMLFRVTINSVSGWALFKKIS
(서열번호: 146)

도면87



	LgBiT-263/272	LgTrip-263/272	LgBiT-264/273	LgTrip-264/273
Bmax	12729	58058	300271	436084
Kd	0.01524	0.2564	0.006735	0.02345

펩타이드 273 GSMLFRVTINSGVSGWALFKKIS
펩타이드 264 GSMLFRVTINSGVSGWRLFKKIS

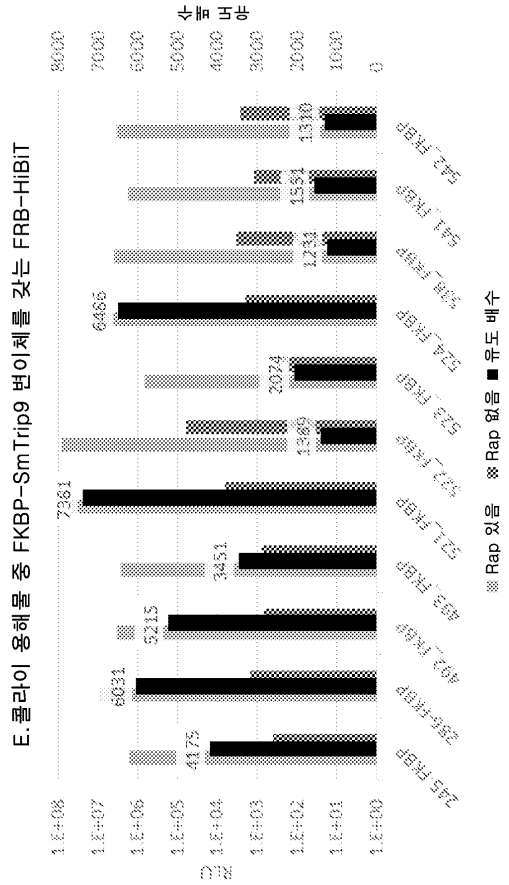
도면88

펩타이드 167 VSGWALFKKIS

서열번호: 300

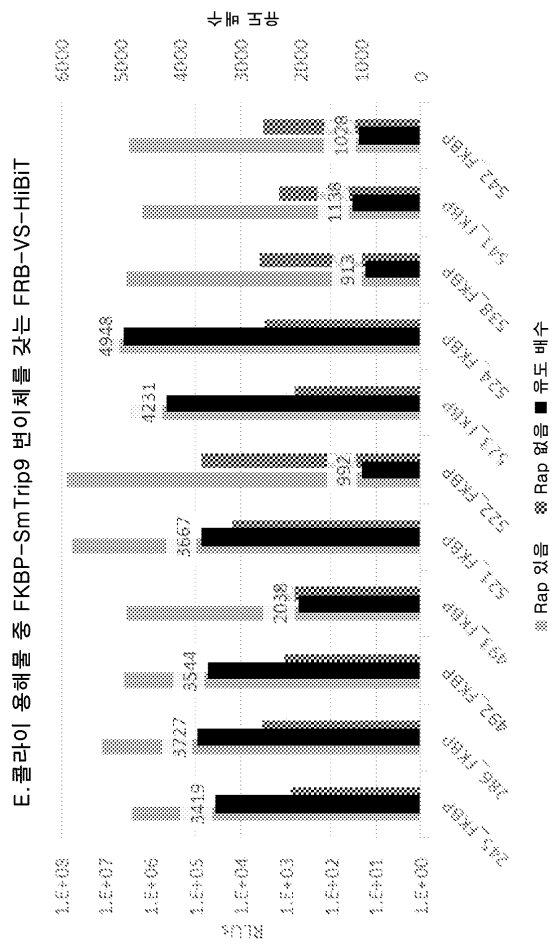
도면89

펩타이드 ID	서열	서열 번호
245	GSMLFRVTINS	23
286	SSWKRGSMLFRVTINS	37
492	GSMLFRVTINKWK	313
493	GSMLFRVTIKSWK	314
521	GKMLFRVTINSWK	827
522	GKMLFRVTIWK	269
523	GSMKFRVTINSWK	270
524	GSMKFRVTIWK	271
538	GSMLFRVTIWKVK	283
541	GSMLFRVTIWKWK	286
542	GSMLFRVTIWKK	287



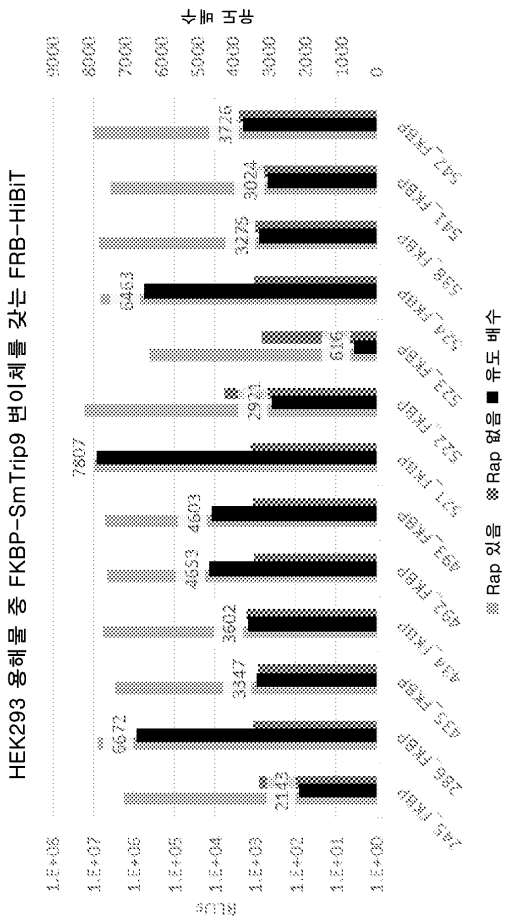
도면90

펩타이드 ID	서열	서열 번호
245	GSMLFRVTINS	23
286	SSWKRGSMLFRVTINS	37
435	GSMLFRVTINSWK	310
434	GSMLFRVTIWK	230
492	GSMLFRVTINKWK	313
493	GSMLFRVTIKSWK	314
521	GKMLFRVTINSWK	827
522	GKMLFRVTIWK	269
523	GSMKFRVTINSWK	270
524	GSMKFRVTIWK	271
538	GSMLFRVTIWKVK	283
541	GSMLFRVTIWKWK	286
542	GSMLFRVTIWKK	287



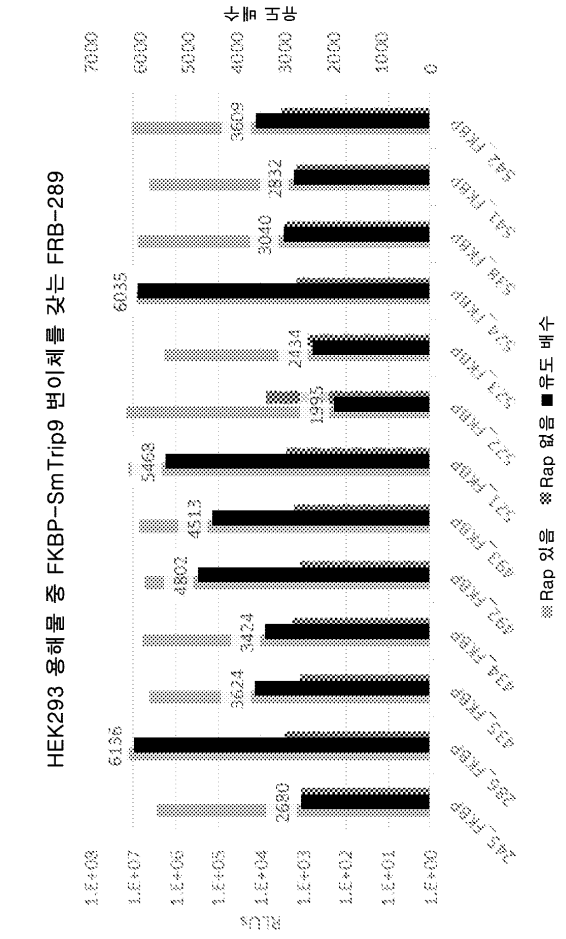
도면91a

펩타이드 ID	서열	서열 번호
245	GSMLFRVTINS	23
286	SSWKRGSMLFRVTINS	37
435	GSMLFRVTINSWK	310
434	GSMLFRVTIWK	230
492	GSMLFRVTINKWK	313
493	GSMLFRVTIKSWK	314
521	GKMLFRVTINSWK	827
522	GKMLFRVTIWK	269
523	GSMKFRVTINSWK	270
524	GSMKFRVTIWK	271
538	GSMLFRVTIWKVK	283
541	GSMLFRVTIWKWK	286
542	GSMLFRVTIWKK	287



도면91b

펩타이드 ID	서열	서열 번호
245	GSMLFRVTINS	23
286	SSWKRGSMLFRVTINS	37
435	GSMLFRVTINSWK	310
434	GSMLFRVTIWK	230
492	GSMLFRVTINKWK	313
493	GSMLFRVTIKSWK	314
521	GKMLFRVTINSWK	827
522	GKMLFRVTIWK	269
523	GSMKFRVTINSWK	270
524	GSMKFRVTIWK	271
538	GSMLFRVTIWKVK	283
541	GSMLFRVTIWKWK	286
542	GSMLFRVTIWKK	287



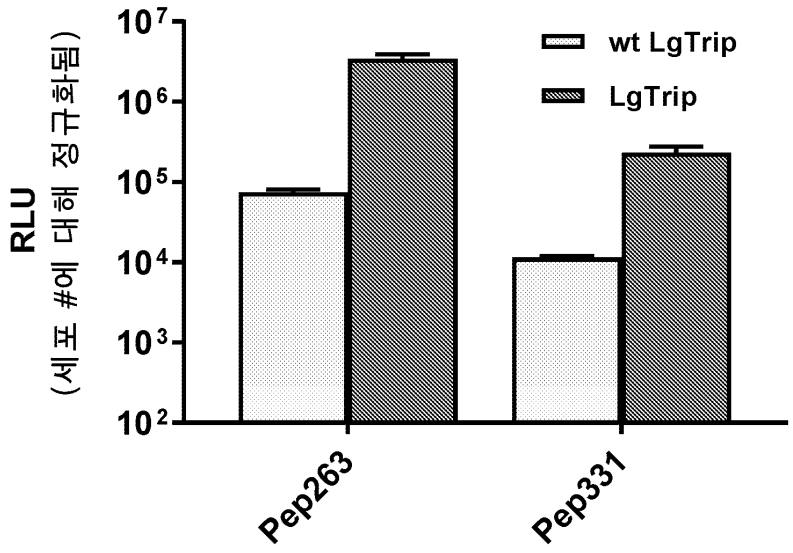
도면92

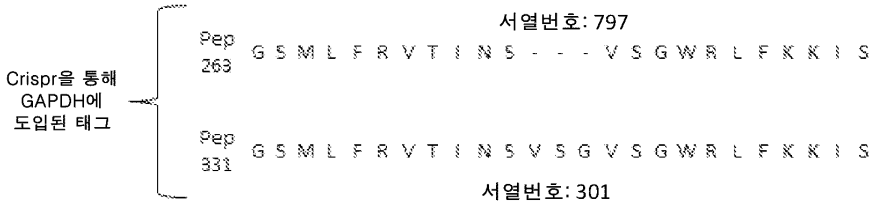
FKBP 작제물				FRB_289 + FKBP_SmTrip9			FRB_86 + FKBP_SmTrip9			FRB_229 + FKBP_SmTrip9		
ATG#	펩타이드 ID	펩타이드 서열	서열 번호	Rap 있음	Rap 있음	반응	Rap 있음	Rap 있음	반응	Rap 있음	Rap 있음	반응
3770	245	GSMLFRVTINS	23	0.53 +/- 0.04	0.24 +/- 0.02	2.26 +/- 0.11	0.41 +/- 0.03	0.16 +/- 0.01	2.53 +/- 0.07	0.21 +/- 0.01	0.10 +/- 0.01	2.21 +/- 0.34
3937	521	GKMLFRVTINSWK	827	1.00 +/- 0.04	1.00 +/- 0.07	1.00 +/- 0.04	0.85 +/- 0.02	0.70 +/- 0.01	1.21 +/- 0.05	0.49 +/- 0.03	0.48 +/- 0.03	1.02 +/- 0.13
4543	759	DKLLFTVTIEKYK	496	0.35 +/- 0.01	0.10 +/- 0.01	3.70 +/- 0.58	0.37 +/- 0.04	0.09 +/- 0.02	4.33 +/- 1.07	0.27 +/- 0.01	0.05 +/- 0.01	5.02 +/- 0.71
4792	823	EKLLFTVTIEKYK	596	0.21 +/- 0.09	0.08 +/- 0.00	2.47 +/- 0.99	0.24 +/- 0.09	0.06 +/- 0.02	4.13 +/- 0.37	0.17 +/- 0.06	0.05 +/- 0.00	3.30 +/- 0.93
4793	840	GKLLFTVTIEKYK	597	0.59 +/- 0.04	0.26 +/- 0.03	2.25 +/- 0.13	0.68 +/- 0.04	0.24 +/- 0.01	2.82 +/- 0.09	0.46 +/- 0.04	0.15 +/- 0.01	3.17 +/- 0.21

도면93

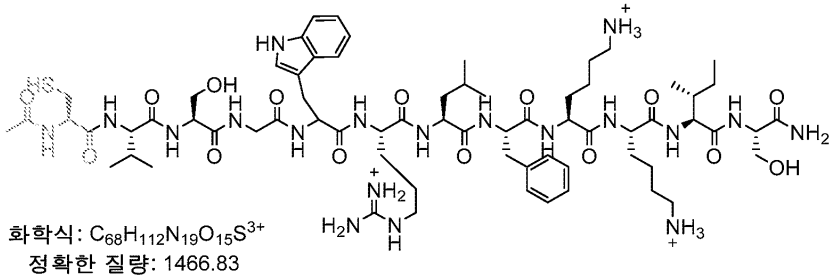
합성 SmTrip9 변이체의 생화학적 분석				
펩타이드 ID	서열	서열번호	SmTrip9 Kd (uM)	Bmax (RLU)
286	SSWKRGSMLFRVTINS	37	0.19	2.57E+07
434	GSMLFRVTIWK	230	0.13	2.49E+07
521	GKMLFRVTINSWK	268	0.55	2.50E+07
522	GKMLFRVTIWK	269	0.02	2.47E+07
523	GSMKFRVTINSWK	270	1.34	1.51E+07
524	GSMKFRVTIWK	271	0.14	2.51E+07
525	GRMLFRVTINSWK	272	0.37	2.37E+07
526	GRMLFRVTIWK	273	0.01	2.32E+07
527	GSMRFRVTINSWK	274	0.72	1.06E+07
528	GSMRFRVTIWK	275	0.11	2.19E+07
529	GDMLFRVTINSWK	276	2.60	4.05E+06
530	GDMLFRVTIWK	277	0.54	2.23E+07
531	GSMDFRVTINSWK	278	1.74	1.32E+07
532	GSMDFRVTIWK	279	0.43	4.43E+06
533	GEMLFRVTINSWK	280	0.34	5.26E+06
535	GSMEFRVTINSWK	281	0.95	8.56E+06
536	GSMEFRVTIWK	282	0.18	1.63E+07
538	GSMLFRVTIWKVK	283	0.12	2.28E+07
539	GSMLFRVTIWSVK	284	0.03	1.82E+07
540	GSMLFRVTIWSK	285	0.15	2.11E+07
541	GSMLFRVTIWKWK	286	0.13	1.76E+07
542	GSMLFRVTIWKK	287	0.07	2.35E+07

도면94



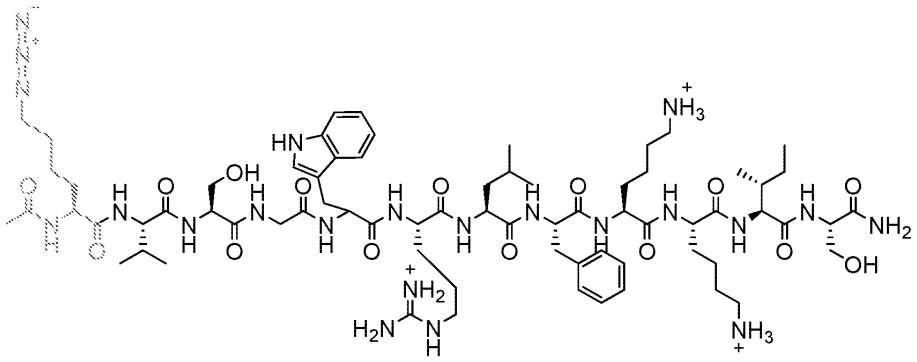


도면95a



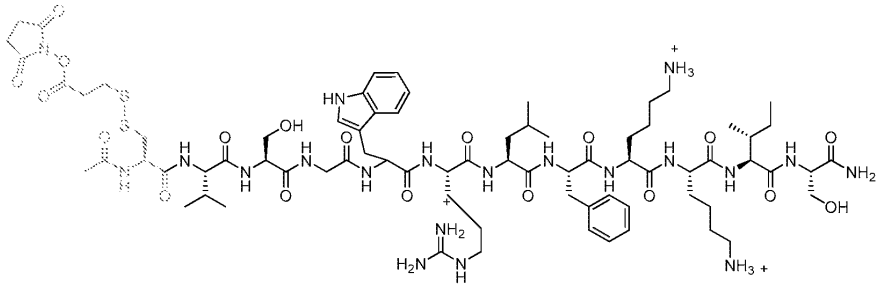
화학식: $C_{68}H_{112}N_{19}O_{15}S^{3+}$
정확한 질량: 1466.83

도면95b



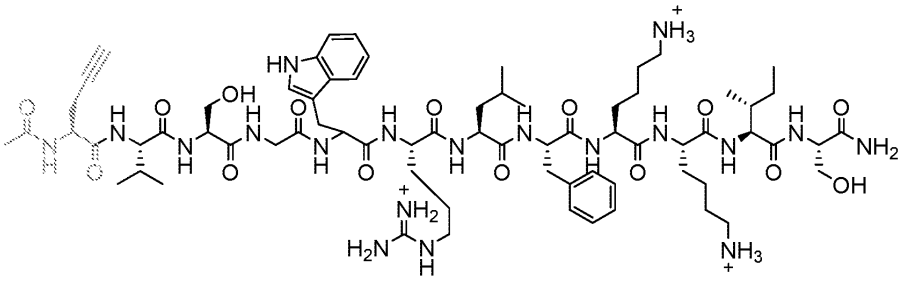
화학식: $C_{71}H_{117}N_{22}O_{15}^{3+}$
정확한 질량: 1517.91

도면95c



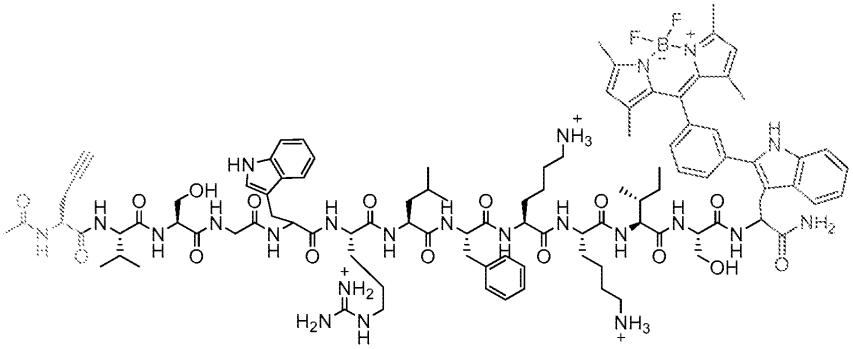
화학식: $C_{75}H_{118}N_{20}O_{19}S_2^{4+}$
정확한 질량: 1666.83

도면95d



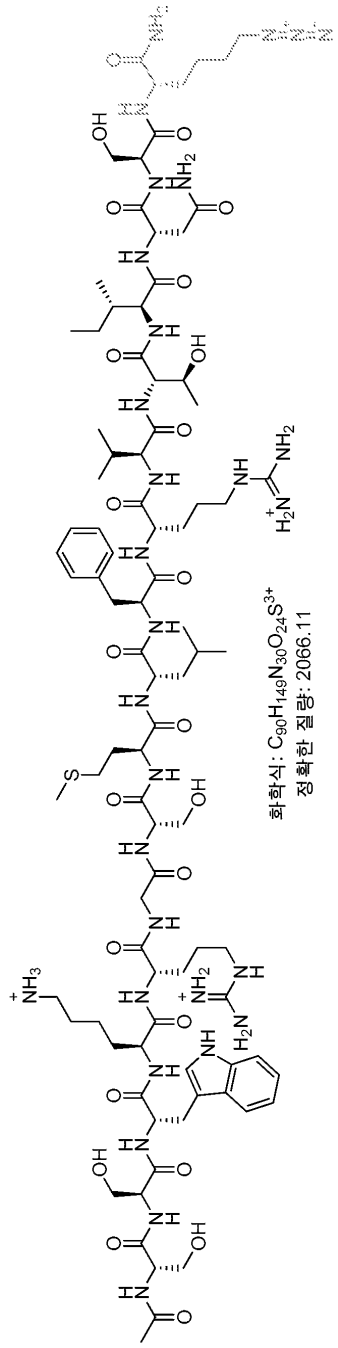
화학식: $C_{70}H_{112}N_{19}O_{15}^{3+}$
정확한 질량: 1458.86

도면95e

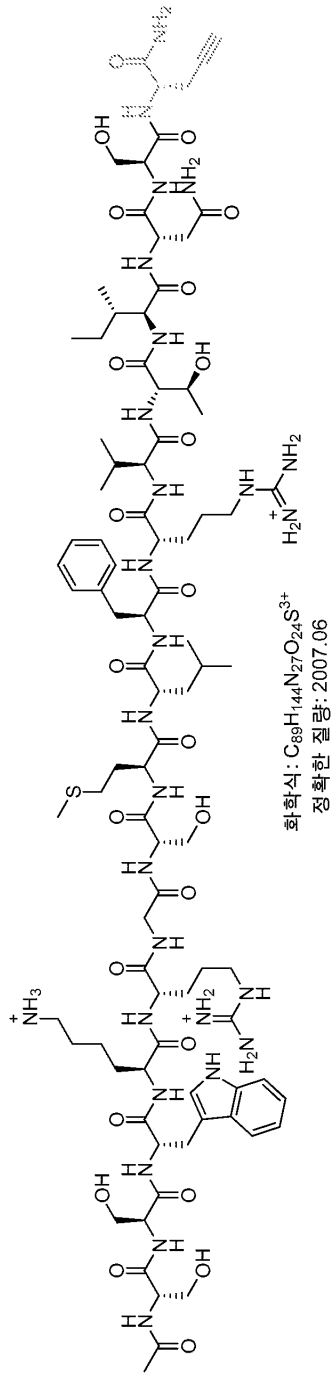


화학식: $C_{100}H_{139}BF_2N_{23}O_{16}^{3+}$
정확한 질량: 1967.08

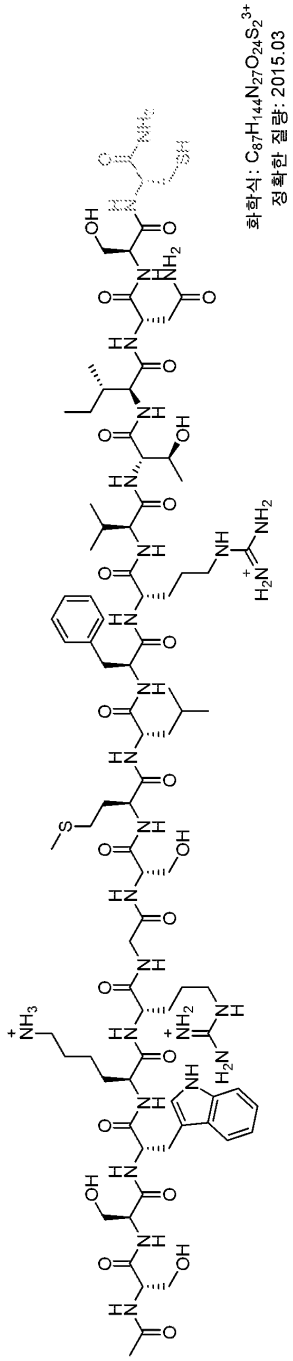
도면96a



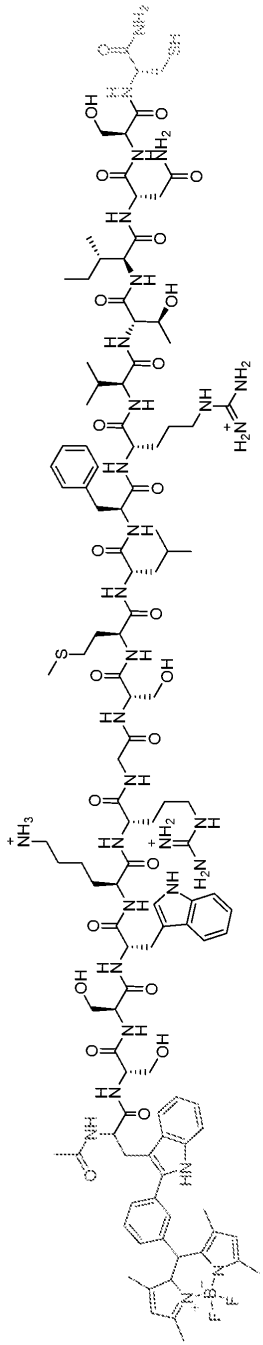
도면96b



도면96c

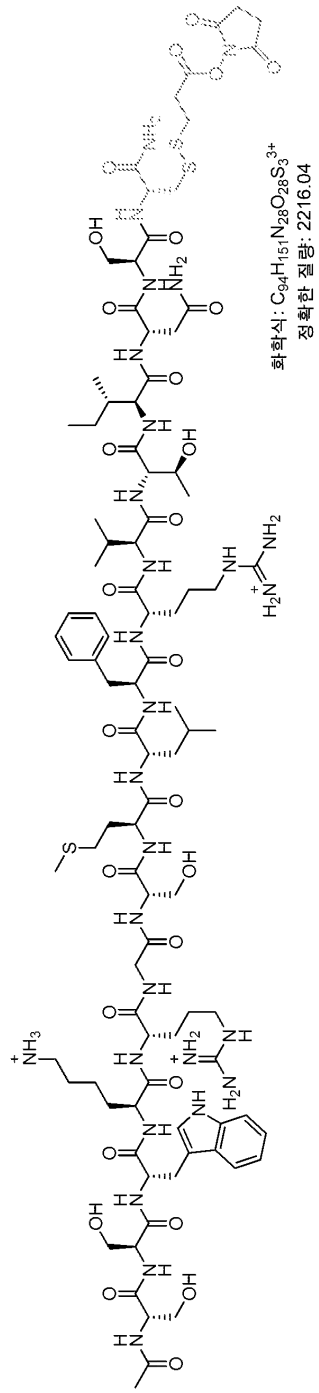


도면96d

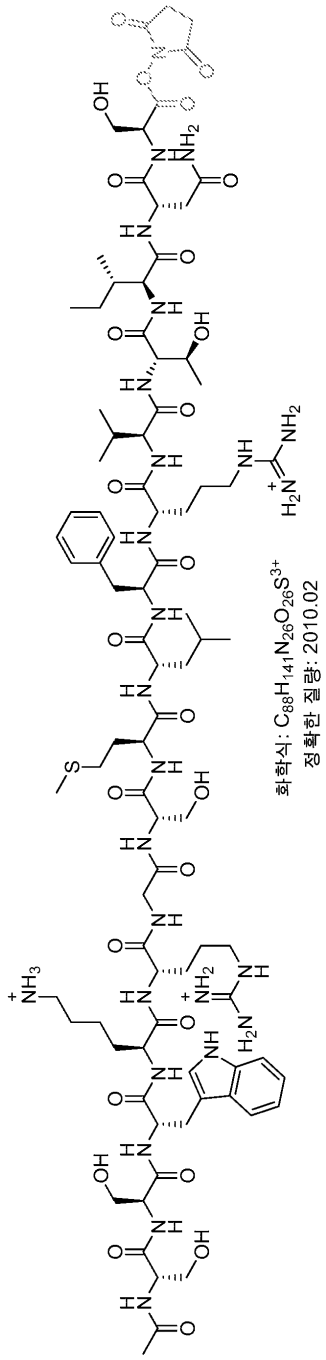


화학식 : $C_{117}H_{173}BF_2N_{31}O_{25}S_2^{3+}$
정확한 질량 : 2525.27

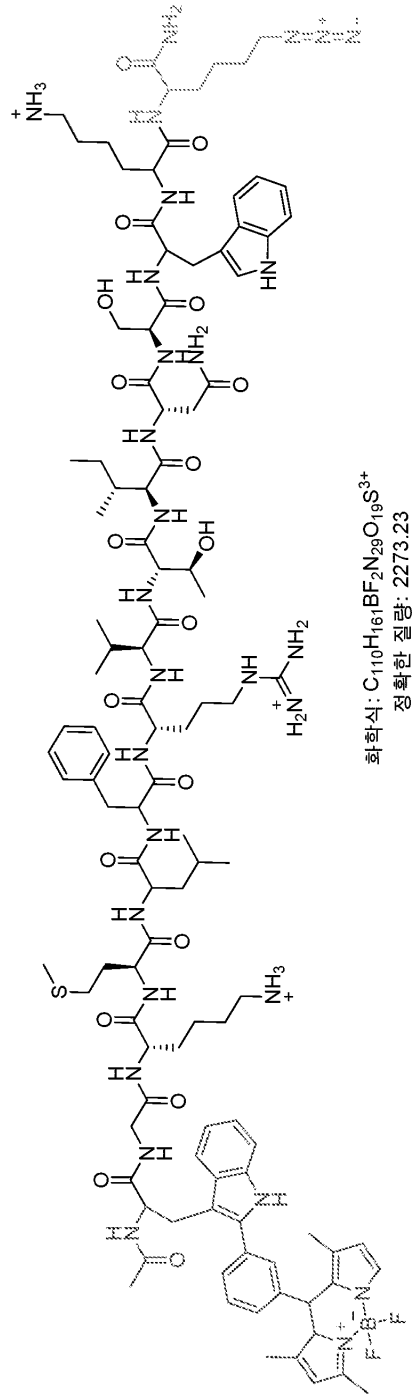
도면96e



도면96f

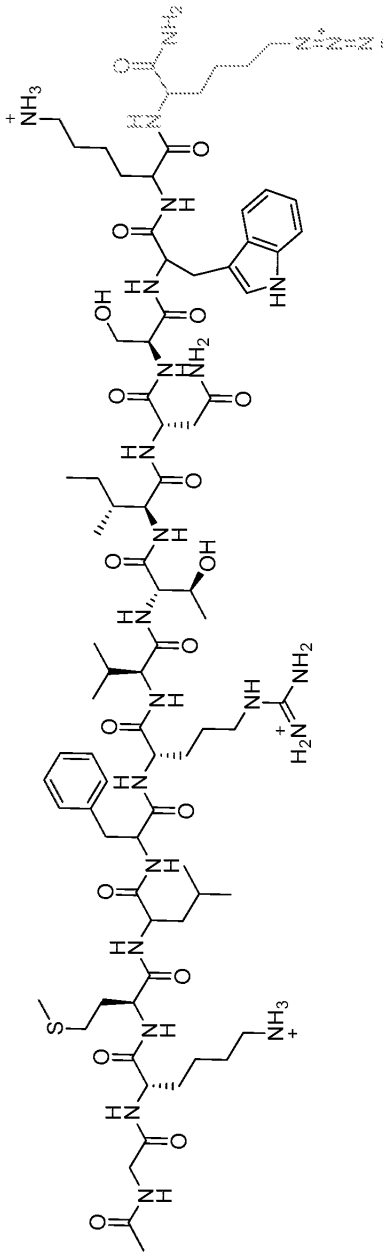


도면97a



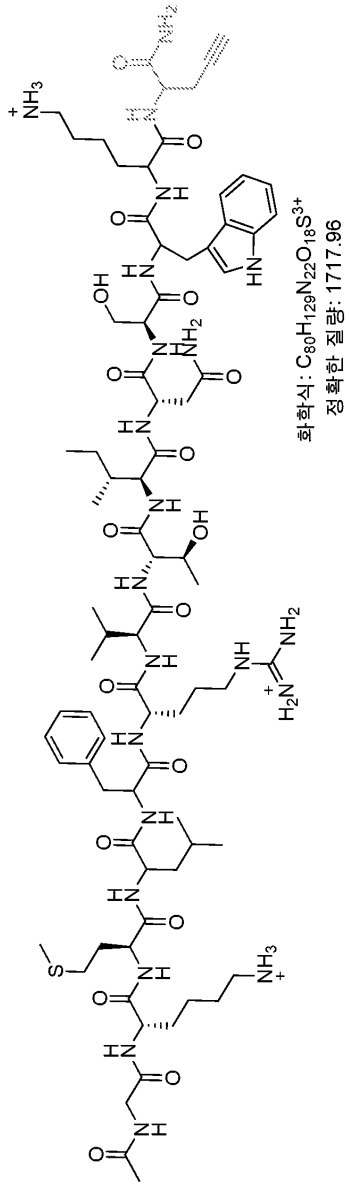
화학식: $C_{110}H_{161}BF_2N_{29}O_{19}S^{3+}$
정확한 질량: 2273.23

도면97b

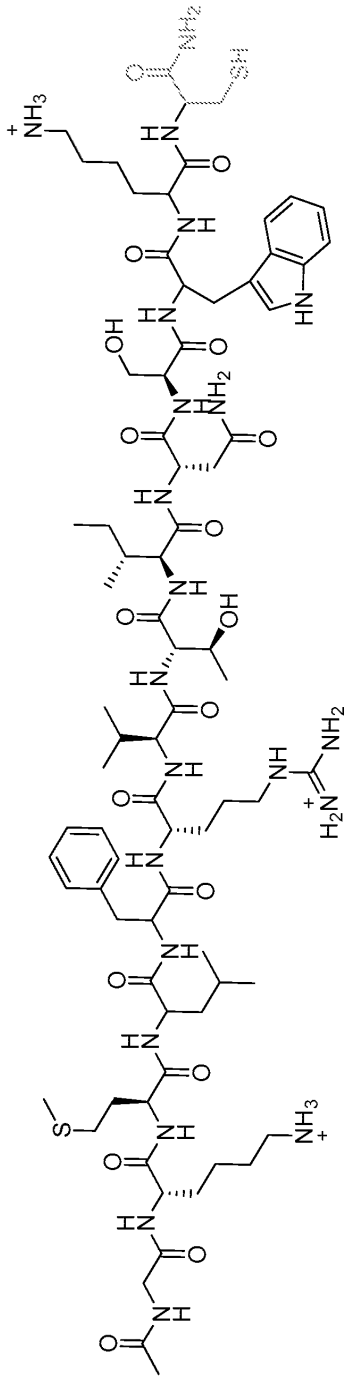


화학식: $C_{81}H_{134}N_{25}O_{18}S^{3+}$
정확한 질량: 1777.00

도면97c

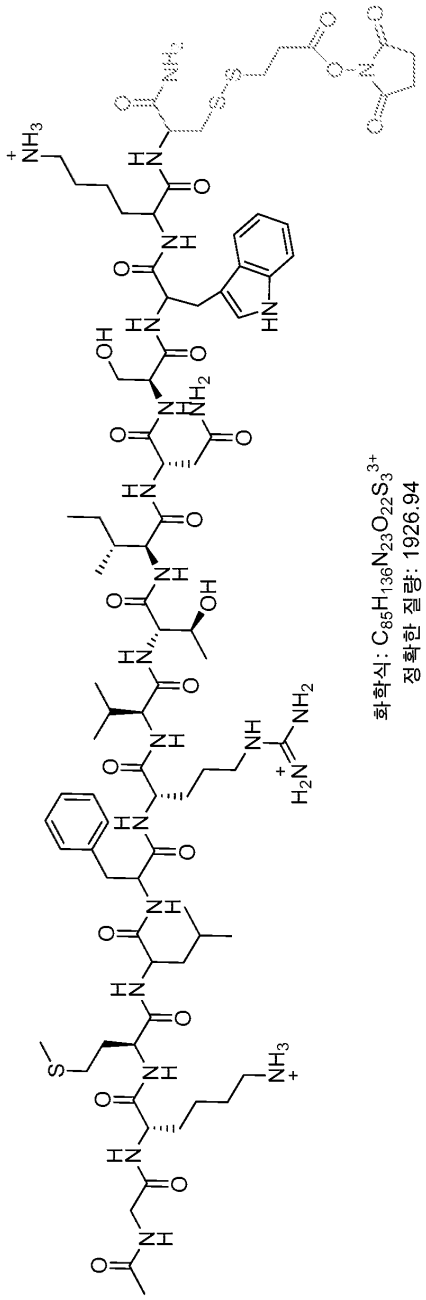


도면97d



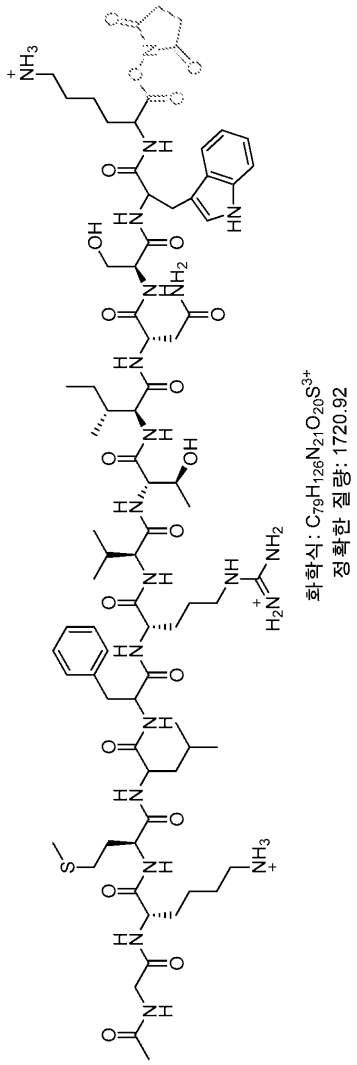
화학식: $C_{78}H_{129}N_{22}O_{18}S_2^{3+}$
정확한 질량: 1725.93

도면97e



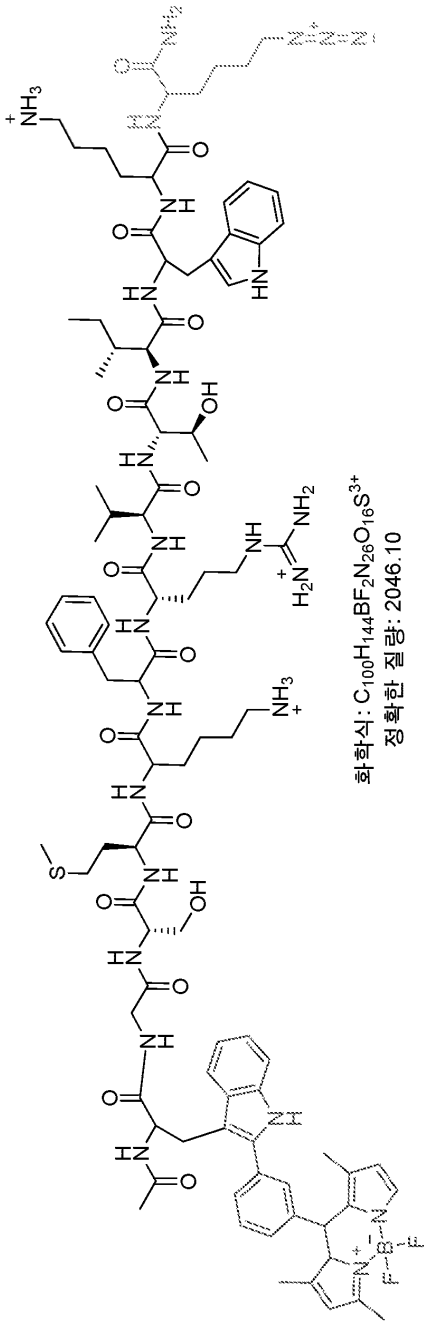
화학식: $C_{85}H_{136}N_{23}O_{22}S_3^{3+}$
정확한 질량: 1926.94

도면97f



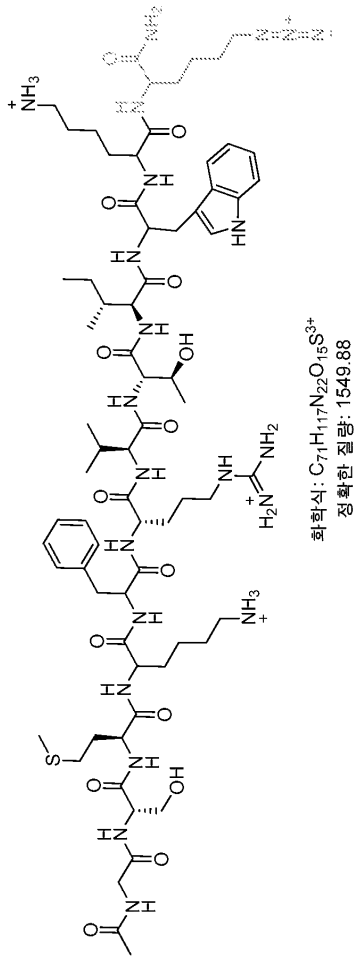
화학식 : $C_{79}H_{126}N_{21}O_{20}S^{3+}$
정확한 질량: 1720.92

도면98a

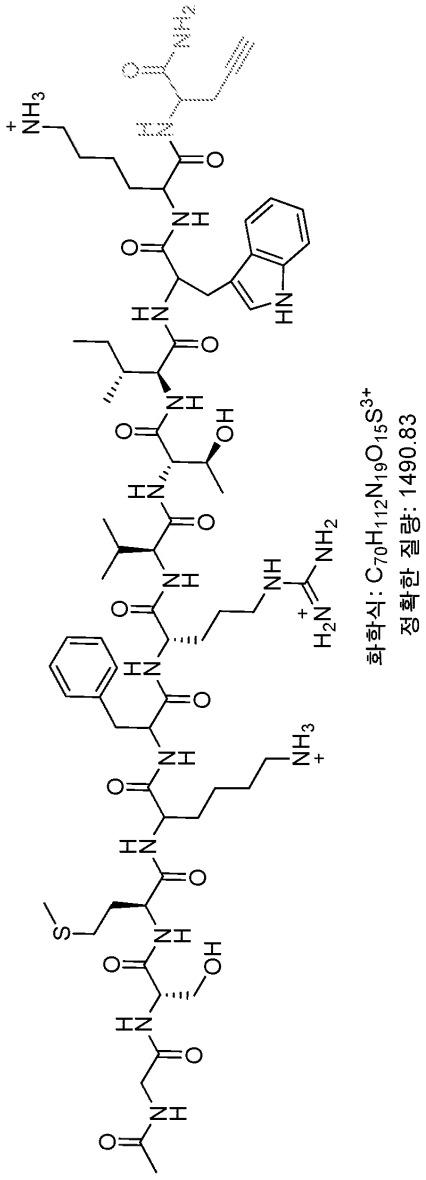


화학식: $C_{100}H_{144}BF_2N_{26}O_{16}S^{3+}$
정확한 질량: 2046.10

도면98b

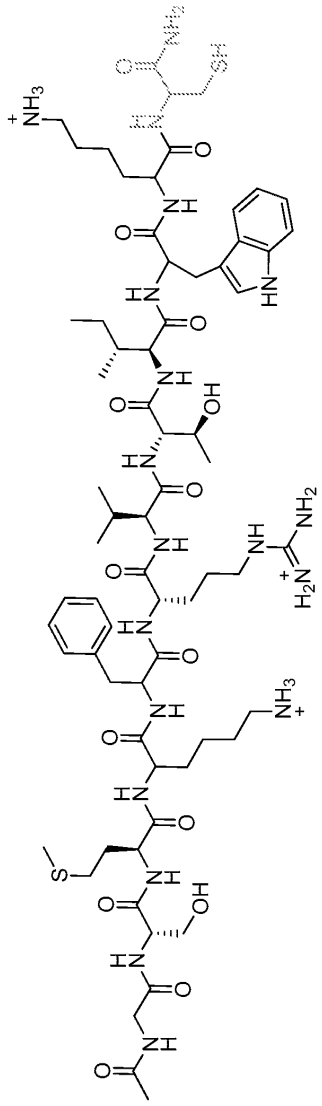


도면98c



화학식: $C_{70}H_{112}N_{19}O_{15}S^{3+}$
정확한 질량: 1490.83

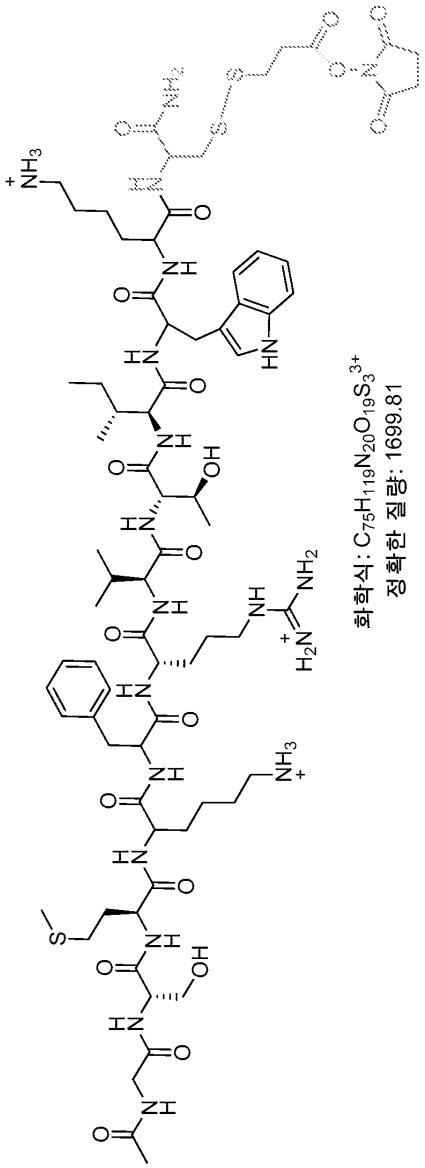
도면98d



화학식: $C_{68}H_{112}N_{19}O_{15}S_2^{3+}$

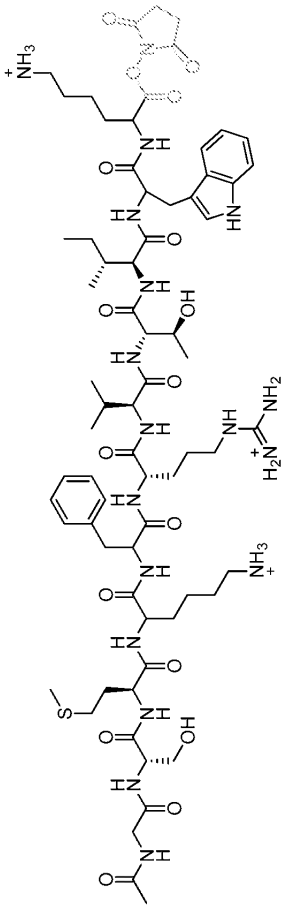
정확한 질량: 1498.80

도면98e



화학식: $C_{75}H_{119}N_{20}O_{19}S_3^{3+}$
정확한 질량: 1699.81

도면98f

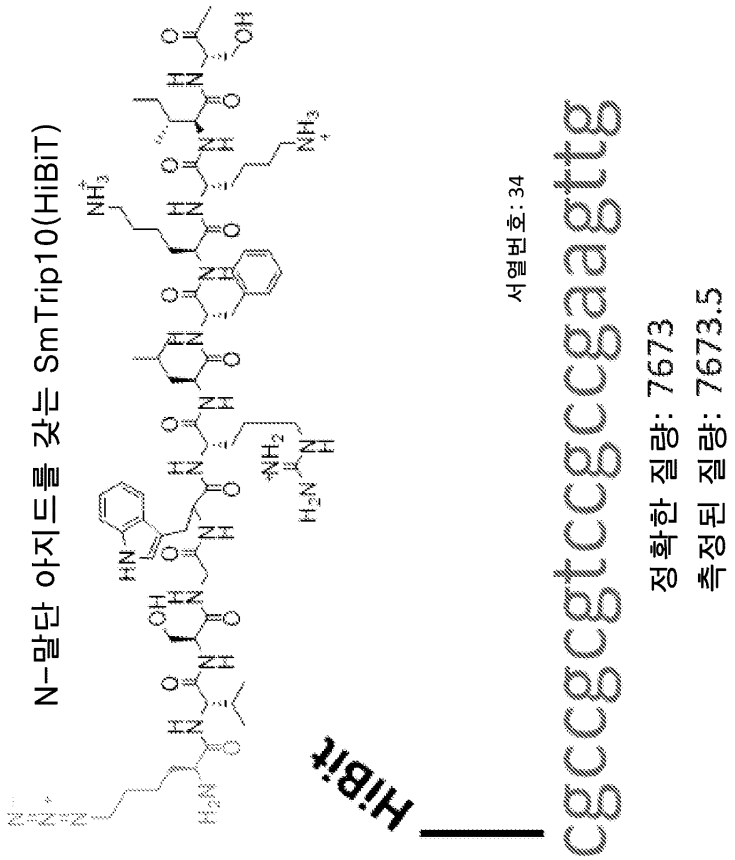


화학식 : $C_{69}H_{109}N_{18}O_{17}S^{3+}$
정확한 질량: 1493.79

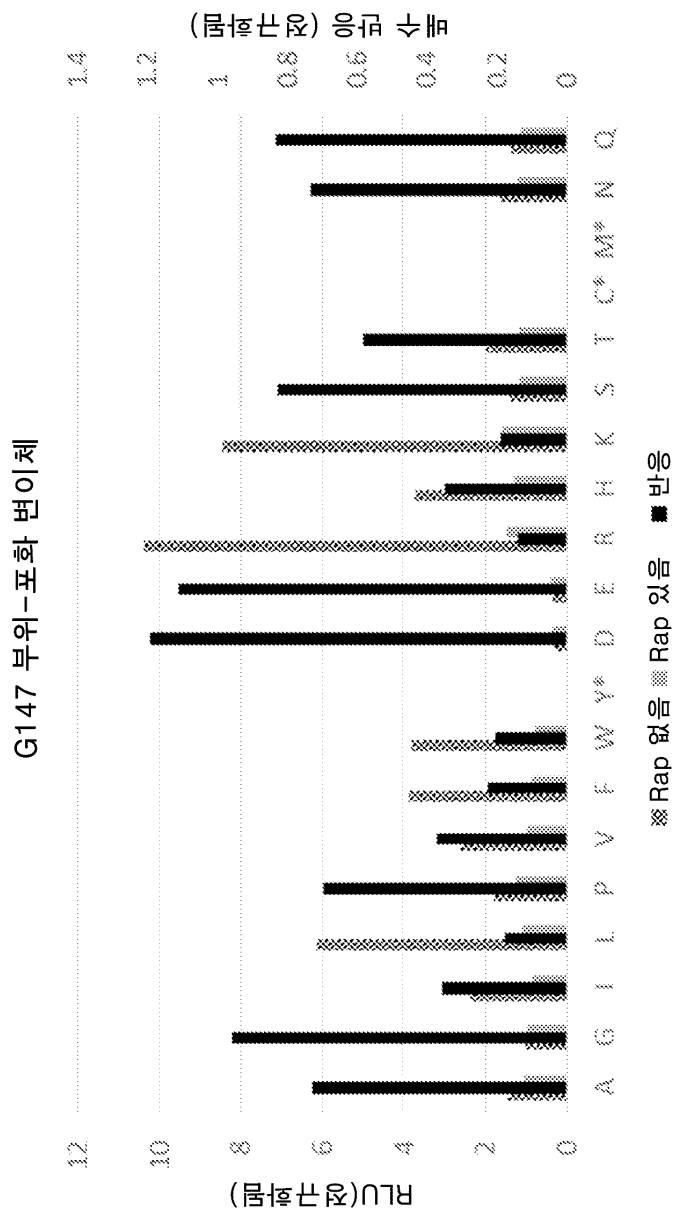
도면99a

C-말단 아지드를 갖는 SmTrip9-286
서열번호: 33
agtcgagaaccatgaccac
정확한 질량: 8229.27
측정된 질량: 8229.4
Trip9-286 펩타이드

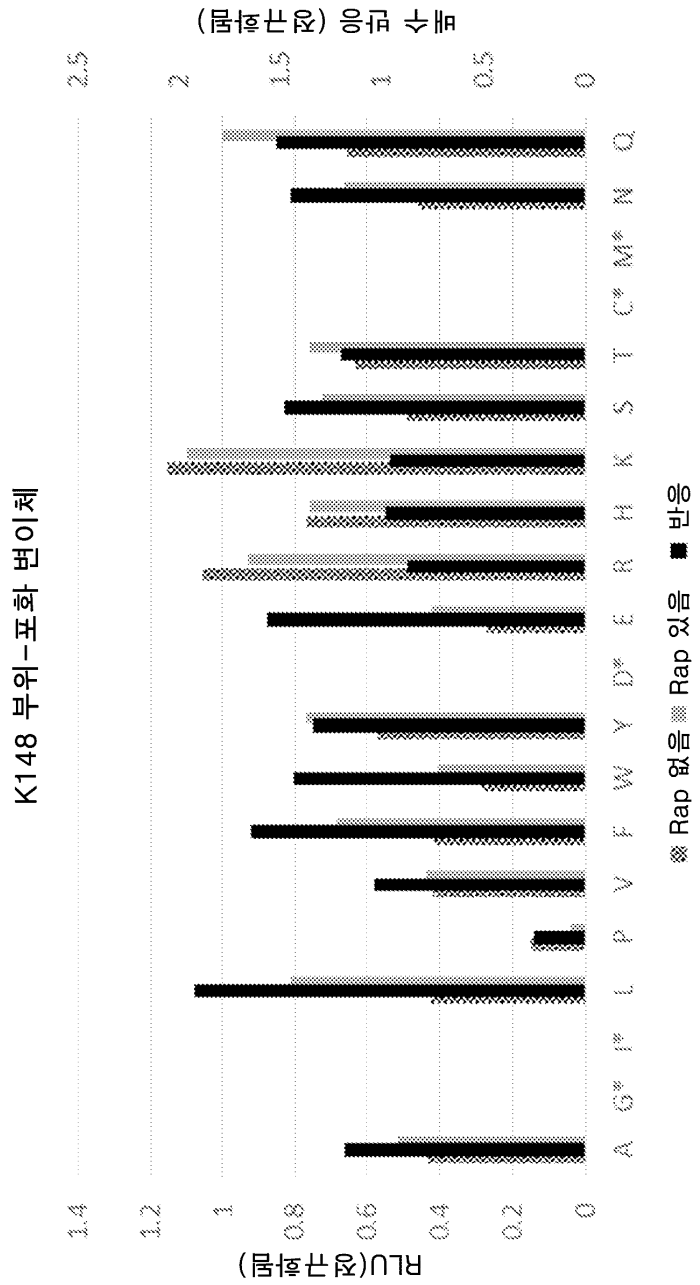
도면99b


N-말단 아지드를 갖는 SmTrip10(HiBiT)
HiBiT
서열번호: 34
ccccatccccaagtg
정확한 질량: 7673
측정된 질량: 7673.5

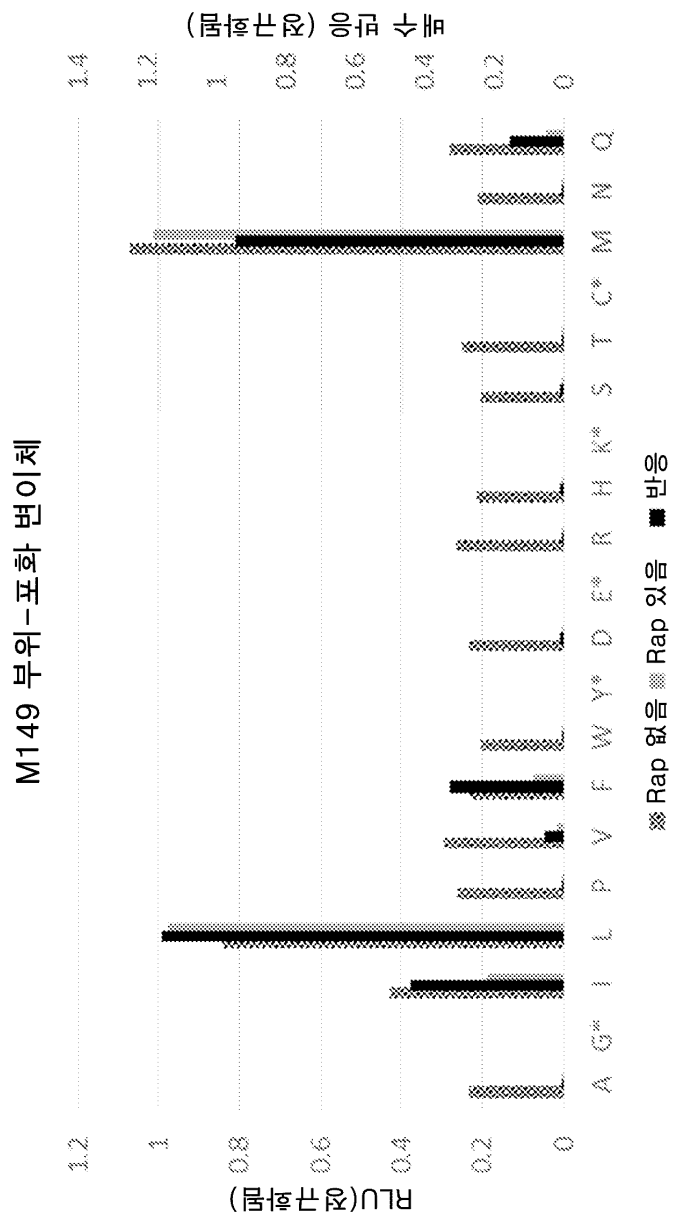
도면100


G147 부위-포화 변이체
RLU(정규화됨)
0
2
4
6
8
10
12
A G I L P V F W Y* D E R H K S T C* M* N Q
세수 반응 (정규화됨)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
※Rap 없음 ▒ Rap 있음 ■ 반응

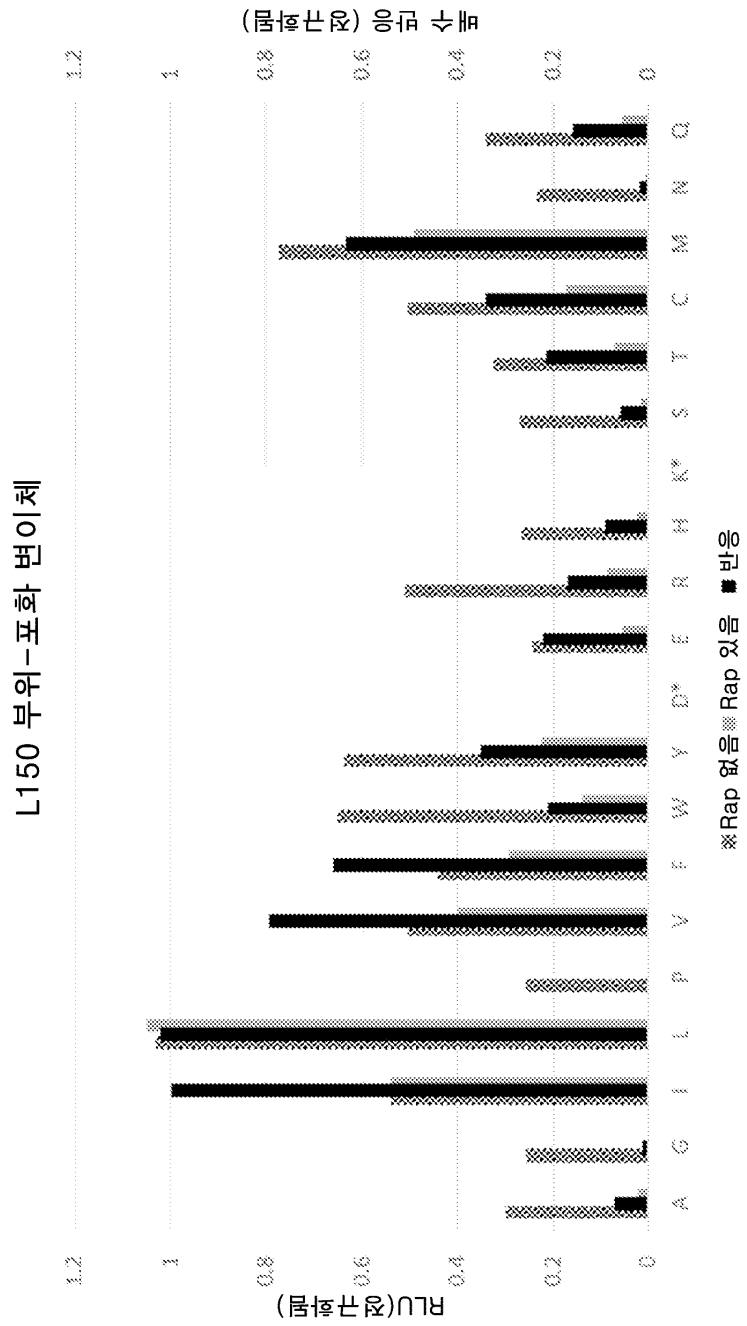
도면101


배수 반응 (정규화됨)
2.5
2
1.5
1
0.5
0
A
G*
I*
L
P
V
F
W
Y
D*
E
R
H
K
S
T
C*
M*
N
Q
RLU(정규화됨)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
K148 부위-포화 변이체
Rap 없음 Rap 있음 반응

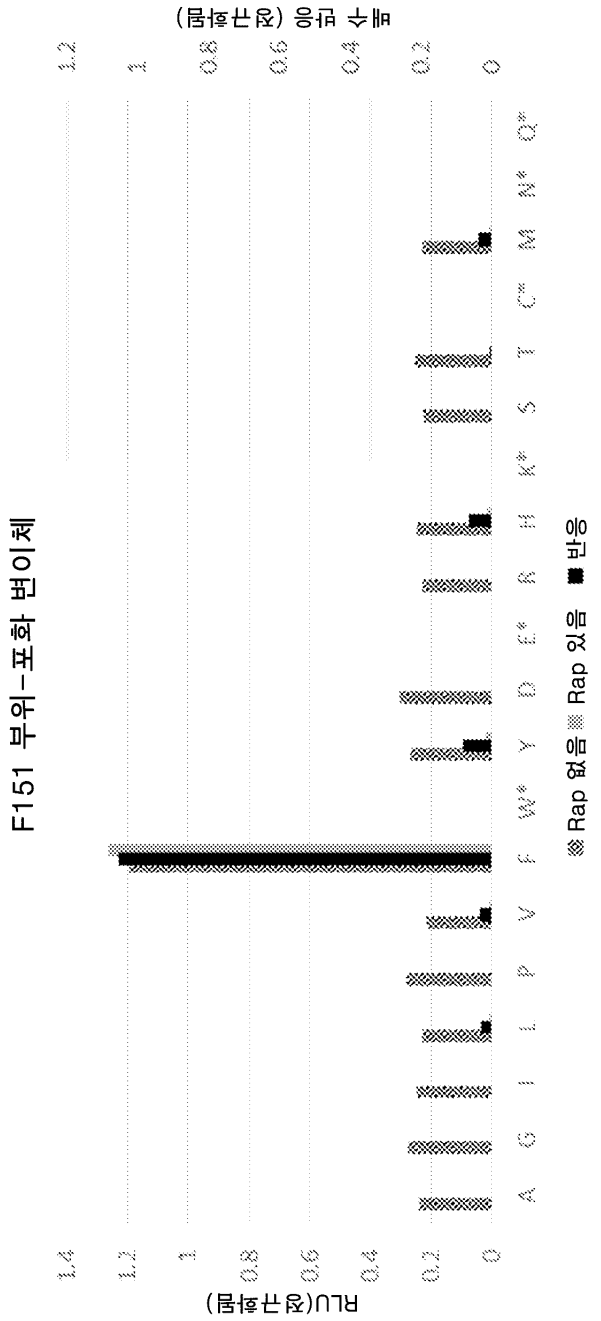
도면102


M149 부위-포화 변이체
RLU(정규화됨)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
A G* I L P V F W Y* D E* R H K* S T C* M N Q
▩ Rap 없음 ▩ Rap 있음 ■ 반응
빈수 반응 (정규화됨)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0

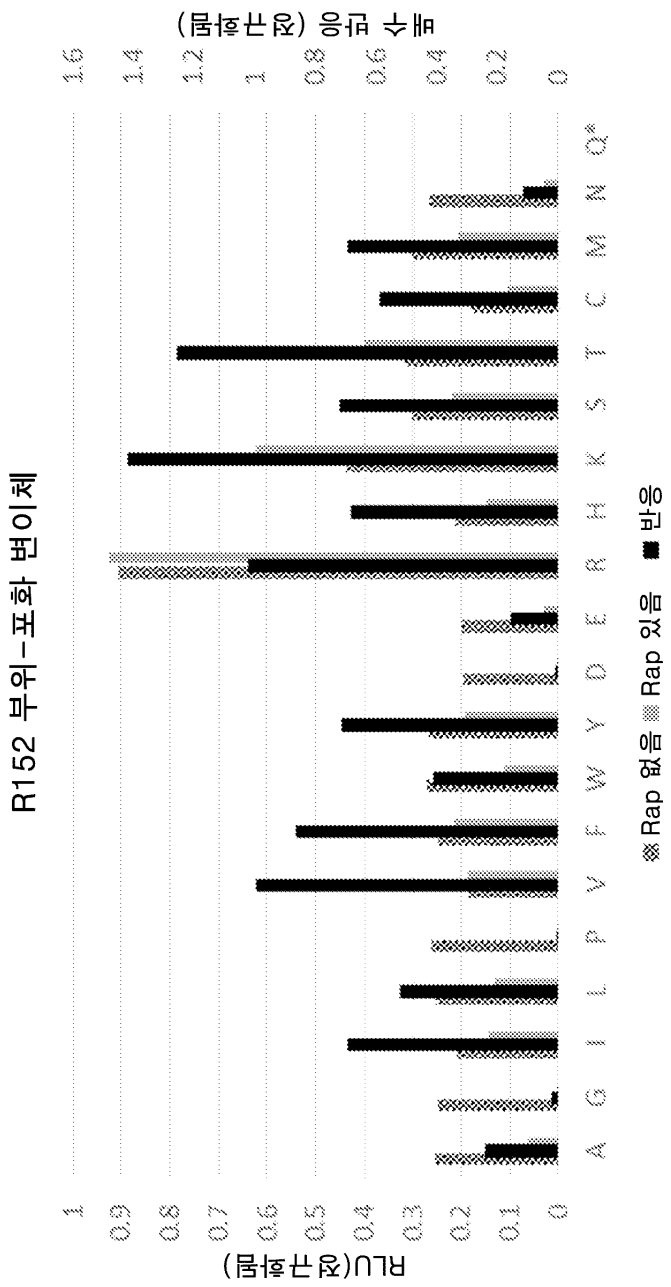
도면103


L150 부위-포화 변이체
RLU(정규화됨)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
A G I L P V F W Y D E R H K S T C M N Q
세수 반응 (정규화됨)
※Rap 없음 ▩ Rap 있음 ■ 반응

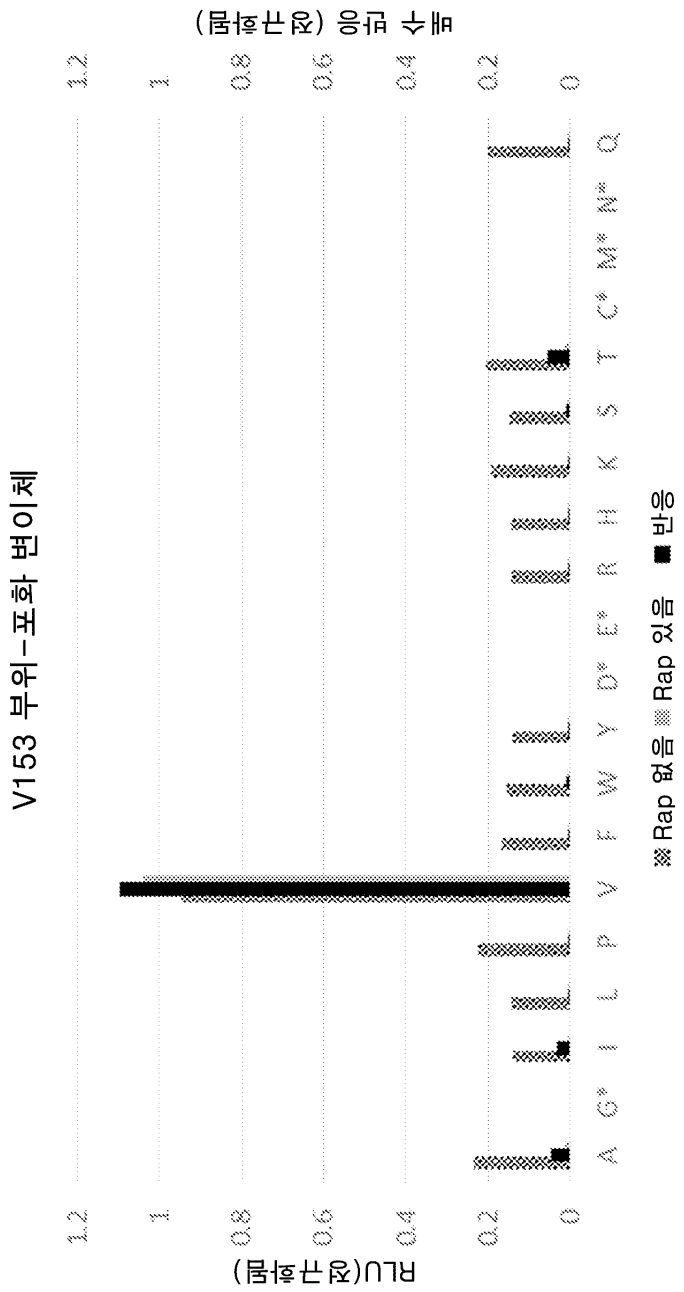
도면104


F151 부위-포화 변이체
RLU(정규화됨)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
A G I L P V F W* Y D E* R H K* S T C* M N* Q*
※ Rap 없음 ▩ Rap 있음 ■ 반응
백수 반응 (정규화됨)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0

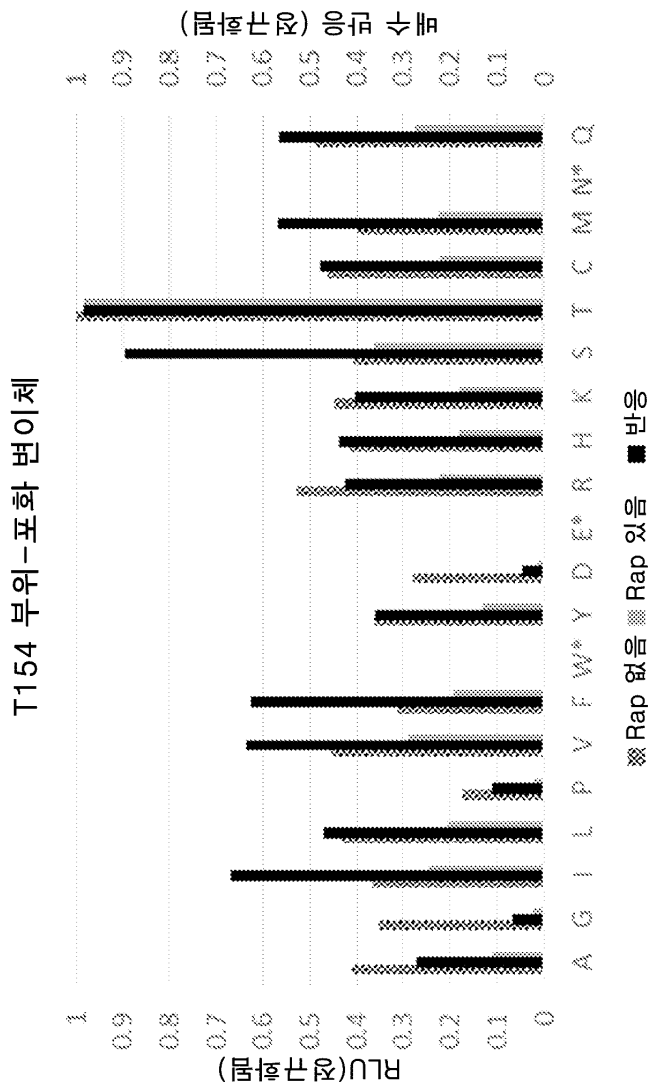
도면105


R152 부위-포화 변이체
RLU(정규화됨)
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
A G I L P V F W Y D E R H K S T C M N Q*
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
빈수 반응 (정규화됨)
※ Rap 없음 Rap 있음 반응

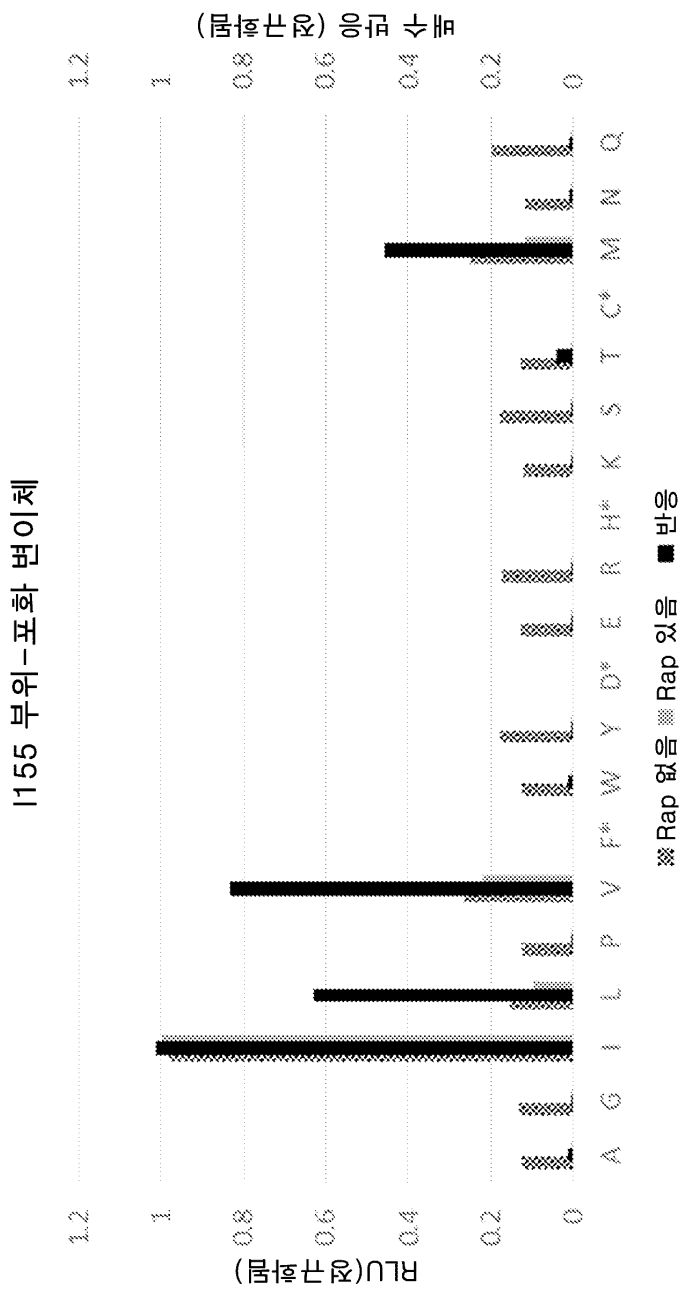
도면106


V153 부위-포화 변이체
RLU(정규화됨)
빈수 반응 (정규화됨)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
A G* I L P V F W Y D* E* R H K S T C* M* N* Q
※ Rap 없음 ▩ Rap 있음 ■ 반응

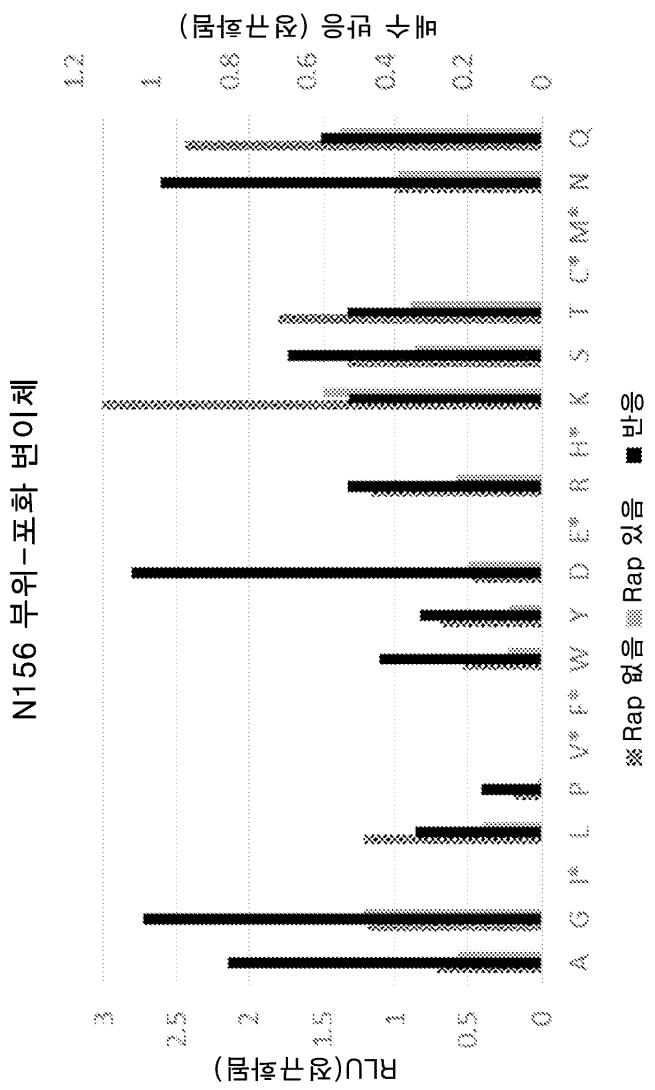
도면107


T154 부위-포화 변이체
RLU(정규화됨)
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
A G I L P V F W* Y D E* R H K S T C M N* Q
※ Rap 없음 ▩ Rap 있음 ■ 반응
백수 반응 (정규화됨)

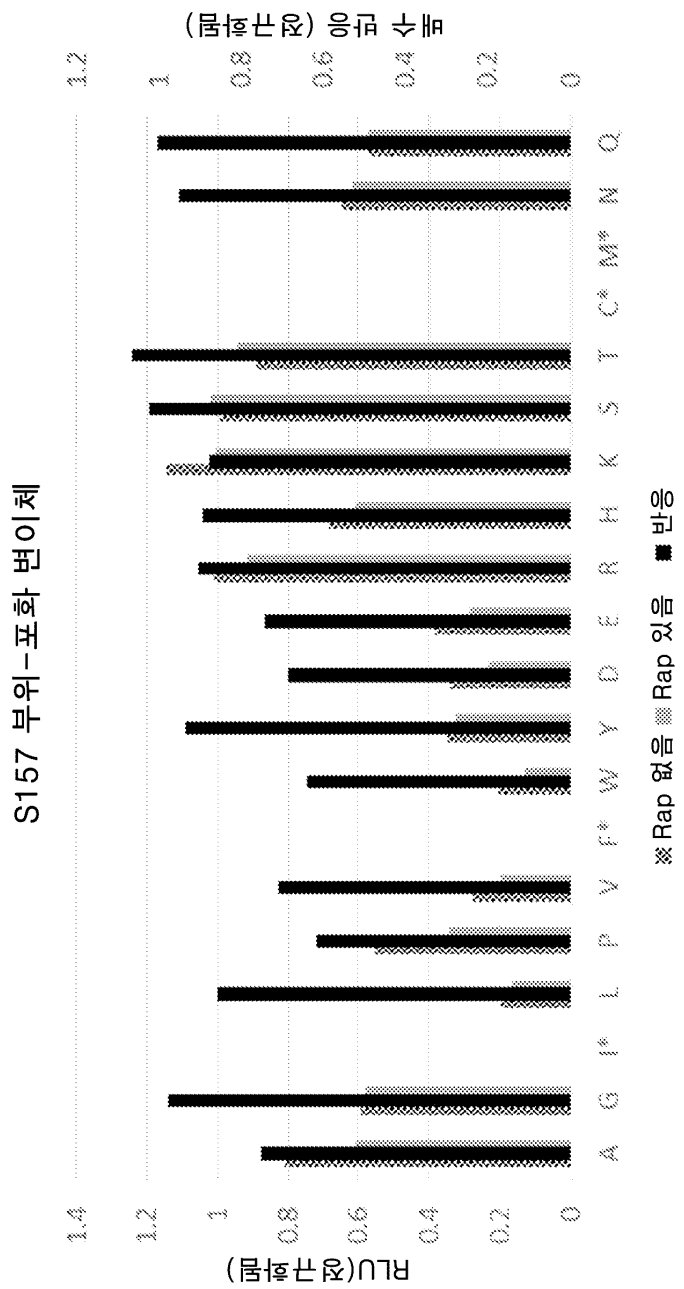
도면108


I155 부위-포화 변이체
RLU(정규화됨)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
A G I L P V F* W Y D* E R H* K S T C* M N Q
※ Rap 없음 ▩ Rap 있음 ■ 반응
배수 반응 (정규화됨)

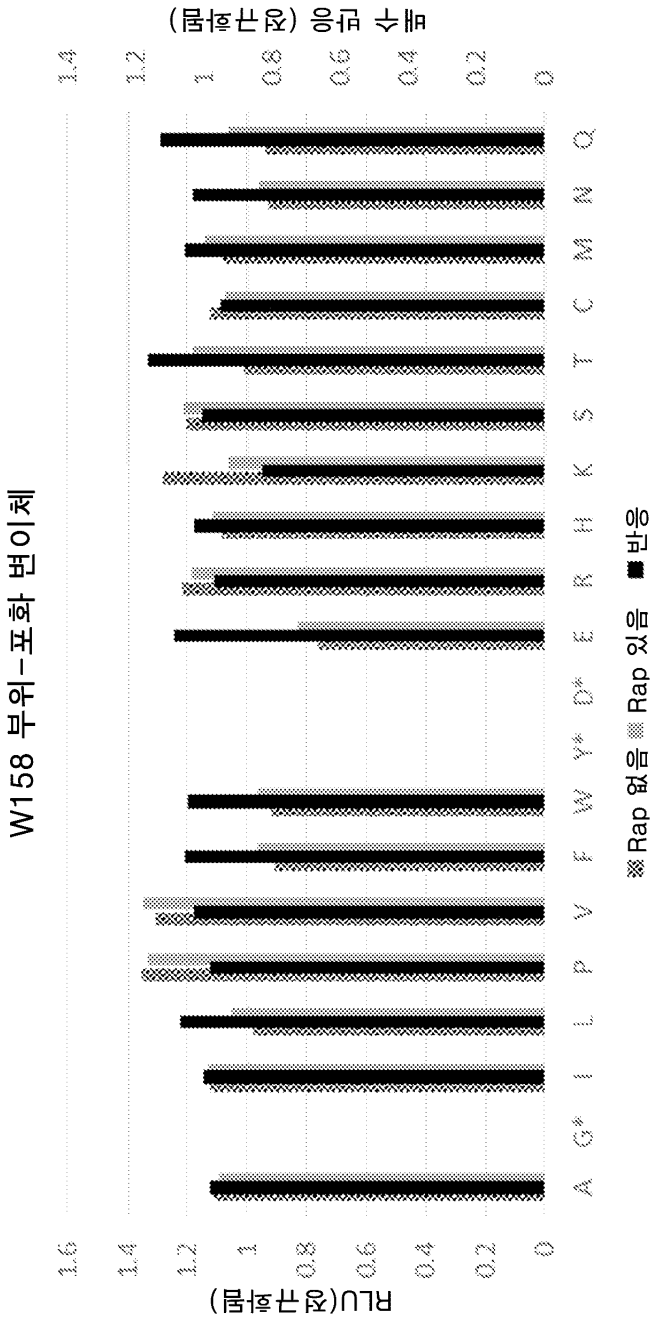
도면109


N156 부위-포화 변이체
RLU(정규화됨)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
A
G
I*
L
P
V*
F*
W
Y
D
E*
R
H*
K
S
T
C*
M*
N
Q
※ Rap 없음 ▒ Rap 있음 ■ 반응
빠수 반응 (정규화됨)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2

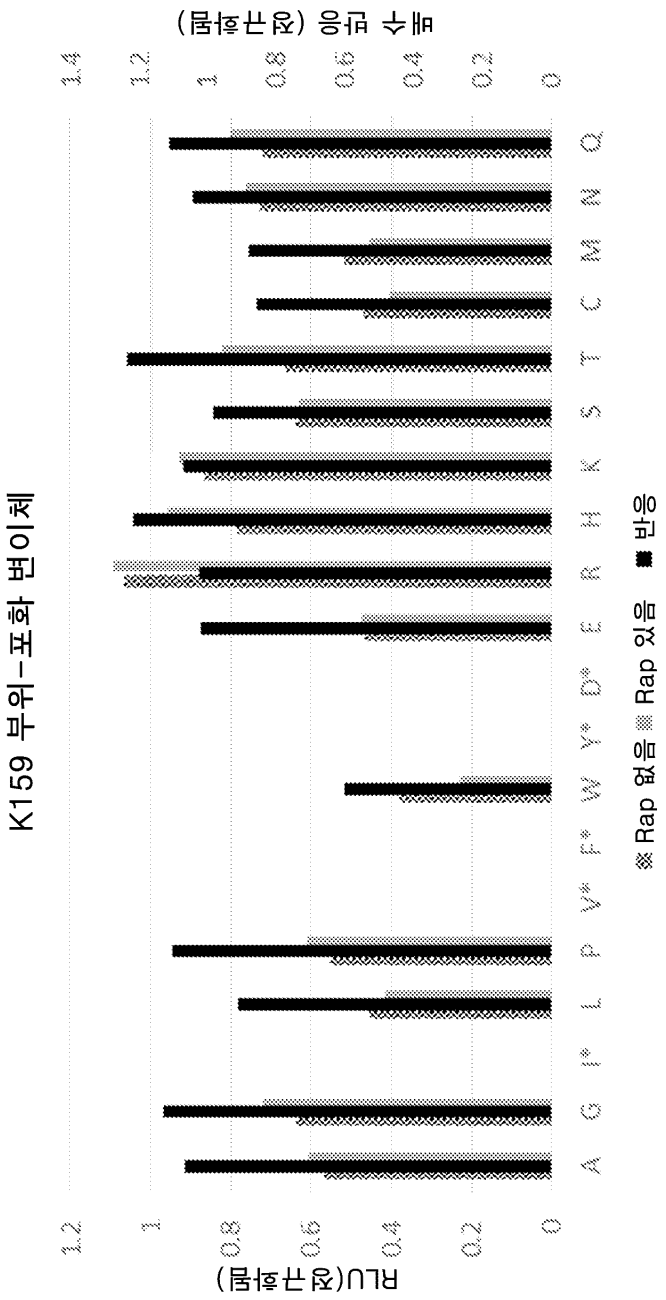
도면110


S157 부위-포화 변이체
RLU(정규화됨)
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
A G I* L P V F* W Y D E R H K S T C* M* N Q
※Rap 없음 ▒ Rap 있음 ■ 반응
빈수 반응 (정규화됨)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0

도면111


W158 부위-포화 변이체
RLU(정규화됨)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
1.6
A
G*
I
L
P
V
F
W
Y*
D*
E
R
H
K
S
T
C
M
N
Q
배수 반응 (정규화됨)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
Rap 없음 Rap 있음 반응

도면112


K159 부위-포화 변이체
RLU(정규화됨)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
A G L* I P V* F* W Y* D* E R H K S T C M N Q
※ Rap 없음 ▩ Rap 있음 ■ 반응
빼수 반응 (정규화됨)
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4

도면113

FKBP N-말단 상의 SmTrip9

FKBP 작제물				FRB_289 + SmTrip9_FKBP			FRB_86 + SmTrip9_FKBP		
ATG#	펩타이드 ID	펩타이드 서열	서열 번호	Rap 있음	Rap 없음	반응	Rap 있음	Rap 없음	반응
2825	245	GSMLFRVTINS	23	0.05	0.08	0.63	0.04	0.06	0.63
3637	286	SSWKRGSMLFRVTINS	37	0.27	0.17	1.53	0.17	0.21	0.82
3823	435	GSMLFRVTINSWK	231	0.05	0.08	0.66	0.05	0.06	0.82
3826	434	GSMLFRVTIWK	230	0.11	0.25	0.41	0.12	0.48	0.25
3864	492	GSMLFRVTINKWK	313	0.09	0.09	1.02	0.10	0.10	0.95
3865	493	GSMLFRVTIKSWK	314	0.08	0.13	0.61	0.07	0.12	0.57
3866	521	GKMLFRVTINSWK	827	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
3867	522	GKMLFRVTIWK	269	1.30	4.79	0.27	1.68	10.80	0.16
3868	523	GSMKFRVTINSWK	265	0.04	0.05	0.65	0.01	0.04	0.26
3869	524	GSMKFRVTIWK	271	0.32	0.18	1.80	0.29	0.25	1.17
3870	538	GSMLFRVTIWKVK	283	0.10	0.35	0.28	0.10	0.66	0.15
3871	541	GSMLFRVTIWKWK	286	0.04	0.13	0.33	0.05	0.23	0.21
3872	542	GSMLFRVTIWKK	287	0.08	0.28	0.28	0.09	0.50	0.18

FKBP C-말단 상의 SmTrip9 521에 대해 정규화된 데이터

FKBP 작제물				FRB_289 + FKBP_SmTrip9			FRB_86 + FKBP_SmTrip9		
ATG#	펩타이드 ID	펩타이드 서열	서열 번호	Rap 있음	Rap 없음	반응	Rap 있음	Rap 없음	반응
3770	245	GSMLFRVTINS	23	0.38	0.48	0.81	0.40	0.53	0.75
3639	286	SSWKRGSMLFRVTINS	37	0.05	0.32	0.14	0.05	0.42	0.13
3828	434	GSMLFRVTIWK	230	1.38	1.55	0.89	2.47	2.42	1.02
3829	435	GSMLFRVTINSWK	231	0.86	0.72	1.20	0.86	0.76	1.13
3936	493	GSMLFRVTIKSWK	314	1.12	1.10	1.02	1.34	1.14	1.18
3937	521	GKMLFRVTINSWK	827	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
3938	522	GKMLFRVTIWK	269	1.16	2.30	0.50	2.09	3.52	0.59
3939	523	GSMKFRVTINSWK	265	0.02	0.33	0.06	0.01	0.42	0.03
3940	524	GSMKFRVTIWK	271	0.33	0.57	0.57	0.38	0.73	0.52
3942	499	GSMLFRVTIESWK	320	1.45	1.24	1.17	1.33	1.02	1.31

공개특허 10-2022-0121816

도면115

FKBP 작제물				FRB_289 + SmTrip9_FKBP			FRB_86 + SmTrip9_FKBP		
ATG#	펩타이드 ID	펩타이드 서열	서열 번호	Rap 있음	Rap 없음	반응	Rap 있음	Rap 없음	반응
3770	245	GSMLFRVTINS	23	0.05	0.10	0.55	0.04	0.15	0.26
3639	286	SSWKRGSMLFRVTINS	37	0.15	0.16	0.94	0.10	0.19	0.51
3828	434	GSMLFRVTIWK	230	0.12	0.35	0.35	0.16	0.64	0.26
3829	435	GSMLFRVTINSWK	231	0.06	0.11	0.58	0.06	0.11	0.49
3936	493	GSMLFRVTIKSWK	314	0.06	0.13	0.44	0.06	0.15	0.36
3937	521	GKMLFRVTINSWK	827	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
3938	522	GKMLFRVTIWK	269	1.25	5.87	0.21	1.87	9.63	0.19
3939	523	GSMKFRVTINSWK	265	0.03	0.08	0.37	0.01	0.11	0.07
3940	524	GSMKFRVTIWK	271	0.24	0.22	1.06	0.24	0.29	0.81
3942	499	GSMLFRVTIESWK	320	0.14	0.18	0.76	0.11	0.16	0.70

도면116a

FKBP 작제물				FRB_289 + FKBP_SmTrip9		
ATG#	펩타이드 ID	펩타이드 서열	서열 번호	Rap 있음	Rap 없음	반응
3937	521	GKMLFRVTINSWK	827	1.00	1.00	1.00
4262	671	GKMLFRVTIQKWK	391	1.53	3.60	0.43
4259	668	GKMLFRVTIGKWK	392	1.32	2.30	0.57
4260	727	GKMLFRVTIGRWK	393	1.24	2.47	0.50
4257	669	GKMLFRVTIGNWK	394	1.02	1.35	0.75
4263	674	GKMLFRVTIQNWK	395	0.90	1.50	0.60
4339	702	GKMLFRVTIDKWK	396	0.58	0.67	0.87
4340	703	GKMLFRVTIEKWK	397	0.78	1.65	0.47
4341	730	GKMLFRVTIERWK	398	0.00	0.25	0.01
4342	731	GKMLFRVTIDRWK	399	0.67	0.73	0.92
4343	738	DKMLFRVTIQKWK	400	0.82	0.57	1.44
4344	739	DKMLFRVTIGKWK	401	0.51	0.45	1.13
4345	848	DKMLFRVTIGRWK	402	0.63	0.47	1.33
4346	740	DKMLFRVTIGNWK	403	0.55	0.41	1.35
4347	741	DKMLFRVTIQNWK	404	0.58	0.43	1.33
4348	732	DKMLFRVTIDKWK	405	0.23	0.33	0.70
4349	742	DKMLFRVTIEKWK	406	0.58	0.48	1.21
4350	735	DKMLFRVTIERWK	407	0.29	0.37	0.79
4351	733	DKMLFRVTIDRWK	408	0.32	0.34	0.93

도면116b

4352	849	EKMLFRVTIQKWK	410	0.80	0.65	1.23
4353	708	EKMLFRVTIGKWK	411	0.78	0.59	1.33
4354	709	EKMLFRVTIGRWK	412	0.69	0.54	1.28
4355	850	EKMLFRVTIGNWK	439	0.62	0.47	1.32
4356	851	EKMLFRVTIQNWK	440	0.60	0.51	1.17
4357	706	EKMLFRVTIDKWK	441	0.32	0.37	0.87
4358	707	EKMLFRVTIEKWK	442	0.59	0.52	1.13
4359	737	EKMLFRVTIERWK	443	0.26	0.40	0.65
4360	736	EKMLFRVTIDRWK	444	0.32	0.37	0.86
4361	760	KKMLFRVTIQKWK	445	1.35	27.31	0.05
4362	852	KKMLFRVTIGKWK	446	1.34	16.45	0.08
4363	853	KKMLFRVTIGRWK	447	1.06	15.19	0.07
4364	854	KKMLFRVTIGNWK	448	1.48	12.45	0.12
4365	855	KKMLFRVTIQNWK	449	1.78	18.75	0.09
4366	856	KKMLFRVTIDKWK	450	1.23	4.82	0.26
4367	857	KKMLFRVTIEKWK	451	1.24	14.92	0.08
4368	858	KKMLFRVTIERWK	452	0.45	6.05	0.07
4369	859	KKMLFRVTIDRWK	453	0.98	4.05	0.24
4370	860	RKMLFRVTIQKWK	454	1.30	27.15	0.05
4371	861	RKMLFRVTIGKWK	455	1.50	20.53	0.07
4372	862	RKMLFRVTIGRWK	456	1.20	19.17	0.06
4373	863	RKMLFRVTIGNWK	457	1.35	13.87	0.10
4374	864	RKMLFRVTIQNWK	458	1.27	18.12	0.07
4375	865	RKMLFRVTIDKWK	459	0.85	4.61	0.18
4376	866	RKMLFRVTIEKWK	460	0.80	14.05	0.06

도면116c

4377	867	RKMLFRVTIERWK	461	0.36	6.68	0.05
4378	868	RKMLFRVTIDRWK	462	0.82	4.84	0.17
4291	656	EQMLFRVTINSWK	463	0.49	0.41	1.18
4292	869	SRMLFRVTINSWK	464	0.94	1.50	0.63
4293	533	GEMLFRVTINSWK	465	0.57	0.39	1.44
4331	690	GKMKFRVTINSWK	466	0.12	0.43	0.27
4332	678	GKMLFRVKINSWK	467	0.15	0.50	0.30
4333	679	GKMLFRVRINSWK	468	0.26	0.65	0.40
4334	681	GKMLFRVDINSWK	469	0.00	0.39	0.00

도면117

FKBP 작제물				FRB_289 + FKBP_SmTrip9		
ATG#	펩타이드 ID	펩타이드 서열	서열 번호	Rap 있음	Rap 없음	반응
3937	521	GKMLFRVTINSWK	827	1.00	1.00	1.00
4339	702	GKMLFRVTIDKWK	396	0.90	0.85	1.05
4340	703	GKMLFRVTIEKWK	397	0.96	1.71	0.56
4341	730	GKMLFRVTIERWK	398	0.00	0.32	0.01
4342	731	GKMLFRVTIDRWK	399	0.74	0.75	0.99
4343	738	DKMLFRVTIQKWK	400	1.11	0.64	1.72
4344	739	DKMLFRVTIGKWK	401	1.02	0.54	1.89
4345	848	DKMLFRVTIGRWK	402	1.00	0.61	1.64
4346	740	DKMLFRVTIGNWK	403	0.75	0.43	1.74
4347	741	DKMLFRVTIQNWK	404	0.74	0.50	1.48
4348	732	DKMLFRVTIDKWK	405	0.38	0.37	1.02
4349	742	DKMLFRVTIEKWK	406	0.63	0.44	1.42
4350	735	DKMLFRVTIERWK	407	0.27	0.38	0.72
4351	733	DKMLFRVTIDRWK	408	0.34	0.35	0.98
4352	849	EKMLFRVTIQKWK	410	1.11	0.73	1.51
4353	708	EKMLFRVTIGKWK	411	1.07	0.64	1.67
4354	709	EKMLFRVTIGRWK	412	0.78	0.57	1.36
4355	850	EKMLFRVTIGNWK	439	0.76	0.47	1.62
4356	851	EKMLFRVTIQNWK	440	0.74	0.48	1.56
4357	706	EKMLFRVTIDKWK	441	0.41	0.36	1.14
4358	707	EKMLFRVTIEKWK	442	0.59	0.47	1.25
4359	737	EKMLFRVTIERWK	443	0.24	0.35	0.69
4360	736	EKMLFRVTIDRWK	444	0.41	0.41	1.02
4185	663	GKMLFRVTIDSWK	470	0.53	0.56	0.95
4196	743	GKMLFRVTINKWK	471	1.15	1.24	0.92

도면118

FKBP 작제물				FRB_289 + FKBP_SmTrip9		
ATG#	펩타이드 ID	펩타이드 서열	서열 번호	Rap 있음	Rap 없음	반응
3937	521	GKMLFRVTINSWK	827	1.00	1.00	1.00
4339	702	GKMLFRVTIDKWK	396	0.62	0.71	0.88
4340	703	GKMLFRVTIEKWK	397	0.96	1.47	0.65
4341	730	GKMLFRVTIERWK	398	0.00	0.42	0.00
4342	731	GKMLFRVTIDRWK	399	0.62	0.74	0.83
4343	738	DKMLFRVTIQKWK	400	0.84	0.63	1.34
4344	739	DKMLFRVTIGKWK	401	0.66	0.61	1.09
4345	848	DKMLFRVTIGRWK	402	0.71	0.65	1.09
4346	740	DKMLFRVTIGNWK	403	0.54	0.52	1.03
4347	741	DKMLFRVTIQNWK	404	0.56	0.52	1.07
4348	732	DKMLFRVTIDKWK	405	0.27	0.45	0.61
4349	742	DKMLFRVTIEKWK	406	0.57	0.52	1.10
4350	735	DKMLFRVTIERWK	407	0.25	0.45	0.56
4351	733	DKMLFRVTIDRWK	408	0.24	0.39	0.62
4352	849	EKMLFRVTIQKWK	410	0.81	0.66	1.24
4353	708	EKMLFRVTIGKWK	411	0.70	0.62	1.13
4354	709	EKMLFRVTIGRWK	412	0.67	0.59	1.14
4355	850	EKMLFRVTIGNWK	439	0.59	0.50	1.18
4356	851	EKMLFRVTIQNWK	440	0.62	0.57	1.08
4357	706	EKMLFRVTIDKWK	441	0.30	0.40	0.74
4358	707	EKMLFRVTIEKWK	442	0.50	0.55	0.91
4359	737	EKMLFRVTIERWK	443	0.23	0.41	0.56
4360	736	EKMLFRVTIDRWK	444	0.30	0.44	0.68
4185	663	GKMLFRVTIDSWK	470	0.46	0.58	0.79
4196	743	GKMLFRVTINKWK	471	0.92	1.03	0.89

도면119

FKBP 작제물				FRB_289 + FKBP_SmTrip9		
ATG#	펩타이드 ID	펩타이드 서열	서열 번호	Rap 있음	Rap 없음	반응
3937	521	GKMLFRVTINSWK	827	1.00	1.00	1.00
4343	738	DKMLFRVTIQKWK	400	0.98	0.56	1.76
4349	742	DKMLFRVTIEKWK	406	0.58	0.45	1.31
4196	743	GKMLFRVTINKWK	471	1.21	1.23	0.98
4344	739	DKMLFRVTIGKWK	401	0.63	0.38	1.66
4409	714	EKMLFKVTIQKWK	472	0.68	0.35	1.93
4410	870	EKMLFTVTIQKWK	473	0.42	0.25	1.69
4411	871	EKMLFKVTIDKWK	474	0.14	0.24	0.60
4412	872	EKMLFTVTIDKWK	475	0.11	0.20	0.55
4413	873	EKMLFKVTIGRWK	476	0.60	0.31	1.93
4415	744	DKMLFKVTIQKWK	477	0.57	0.28	2.03
4416	745	DKMLFTVTIQKWK	478	0.46	0.25	1.82
4417	874	DKMLFKVTIDKWK	479	0.16	0.17	0.96
4418	875	DKMLFTVTIDKWK	480	0.12	0.16	0.76
4419	876	GKMLFKVTIEKWK	481	0.72	0.67	1.07
4420	877	GKMLFTVTIEKWK	482	0.48	0.35	1.38
4421	748	DKMLFKVTIGKWK	483	0.57	0.26	2.17
4422	749	DKMLFTVTIGKWK	484	0.33	0.20	1.69
4423	878	DKMLFKVTIGNWK	485	0.39	0.23	1.70
4424	879	DKMLFKVTIQNWK	486	0.32	0.25	1.28
4425	781	GKMLFKVTINKWK	487	0.77	0.47	1.61
4426	782	GKMLFTVTINKWK	488	0.59	0.23	2.52

도면120

FKBP 작제물				FRB_289 + FKBP_SmTrip9		
ATG#	펩타이드 ID	펩타이드 서열	서열 번호	Rap 있음	Rap 없음	반응
3937	521	GKMLFRVTINSWK	827	1.00	1.00	1.00
3770	245	GSMLFRVTINS	288	0.53	0.32	1.67
4343	738	DKMLFRVTIQKWK	400	0.98	0.53	1.85
4349	742	DKMLFRVTIEKWK	406	0.77	0.37	2.08
4196	743	GKMLFRVTINKWK	471	1.14	1.37	0.83
4344	739	DKMLFRVTIGKWK	401	0.85	0.37	2.33
4409	714	EKMLFKVTIQKWK	472	0.69	0.28	2.49
4410	870	EKMLFTVTIQKWK	473	0.60	0.19	3.18
4411	871	EKMLFKVTIDKWK	474	0.19	0.13	1.46
4412	872	EKMLFTVTIDKWK	475	0.14	0.11	1.27
4413	873	EKMLFKVTIGRWK	476	0.64	0.24	2.72
4415	744	DKMLFKVTIQKWK	477	0.67	0.21	3.20
4416	745	DKMLFTVTIQKWK	478	0.53	0.13	4.06
4417	874	DKMLFKVTIDKWK	479	0.20	0.10	1.98
4418	875	DKMLFTVTIDKWK	480	0.14	0.09	1.53
4419	876	GKMLFKVTIEKWK	481	0.78	0.70	1.11
4420	877	GKMLFTVTIEKWK	482	0.63	0.27	2.35
4421	748	DKMLFKVTIGKWK	483	0.59	0.19	3.02
4422	749	DKMLFTVTIGKWK	484	0.41	0.11	3.77
4423	878	DKMLFKVTIGNWK	485	0.45	0.14	3.29
4424	879	DKMLFKVTIQNWK	486	0.42	0.17	2.52
4425	781	GKMLFKVTINKWK	487	0.67	0.40	1.69
4426	782	GKMLFTVTINKWK	488	0.59	0.17	3.51

도면121

FKBP 적제물				FRB_289 + FKBP_SmTrip9			FRB_86 + FKBP_SmTrip9		
ATG#	펩타이드 ID	펩타이드 서열	서열 번호	Rap 있음	Rap 없음	반응	Rap 있음	Rap 없음	반응
3937	521	GKMLFRVTINSWK	827	1.00 +/- 0.12	1.00 +/- 0.16	1.00 +/- 0.10	1.09 +/- 0.09	0.64 +/- 0.12	1.69 +/- 0.07
3770	245	GSMLFRVTINS	288	0.61 +/- 0.15	0.26 +/- 0.10	2.45 +/- 0.33	0.51 +/- 0.05	0.11 +/- 0.03	4.53 +/- 0.13
4416	745	DKMLFTVTIQKWK	478	0.56 +/- 0.10	0.06 +/- 0.01	8.72 +/- 0.65	0.78 +/- 0.11	0.08 +/- 0.02	9.99 +/- 0.90
4422	749	DKMLFTVTIGKWK	484	0.40 +/- 0.03	0.04 +/- 0.00	9.59 +/- 0.39	0.63 +/- 0.03	0.06 +/- 0.01	10.84 +/- 0.54
4460	752	DKMLFKVTIEKWK	489	0.43 +/- 0.03	0.08 +/- 0.01	5.52 +/- 0.31	0.51 +/- 0.01	0.08 +/- 0.01	6.72 +/- 0.37
4461	753	DKMLFTVTIEKWK	490	0.49 +/- 0.06	0.06 +/- 0.01	8.80 +/- 1.20	0.66 +/- 0.08	0.05 +/- 0.01	12.05 +/- 0.44
4466	750	DKLLFKVTIGKWK	491	0.47 +/- 0.01	0.08 +/- 0.01	5.71 +/- 0.54	0.71 +/- 0.02	0.09 +/- 0.01	7.42 +/- 0.21
4467	786	DKMLFTVTINKWK	492	0.26 +/- 0.02	0.03 +/- 0.00	8.97 +/- 1.17	0.35 +/- 0.01	0.03 +/- 0.00	10.54 +/- 0.38
4468	756	DKLLFTVTIQKWK	493	0.50 +/- 0.10	0.07 +/- 0.01	7.23 +/- 0.70	0.71 +/- 0.10	0.07 +/- 0.01	10.71 +/- 0.36
4472	757	DKLLFTVTIQKYK	494	0.43 +/- 0.04	0.05 +/- 0.01	8.28 +/- 0.66	0.60 +/- 0.06	0.05 +/- 0.01	11.68 +/- 0.77
4542	758	DKLLFTVTIEKWK	495	0.37 +/- 0.03	0.05 +/- 0.01	6.99 +/- 1.24	0.50 +/- 0.02	0.05 +/- 0.01	10.21 +/- 0.56
4543	759	DKLLFTVTIEKYK	496	0.38 +/- 0.04	0.04 +/- 0.00	9.36 +/- 0.47	0.48 +/- 0.04	0.05 +/- 0.00	9.63 +/- 0.24
4544	793	DKLLFTVTIGKWK	497	0.50 +/- 0.09	0.05 +/- 0.01	9.63 +/- 0.94	0.78 +/- 0.10	0.06 +/- 0.01	12.93 +/- 0.53
4545	794	DKLLFTVTIGKYK	498	0.26 +/- 0.03	0.02 +/- 0.00	11.19 +/- 1.09	0.38 +/- 0.04	0.03 +/- 0.01	12.97 +/- 0.40
4546	799	DKLLFTVTINKWK	499	0.28 +/- 0.05	0.03 +/- 0.00	9.95 +/- 2.42	0.36 +/- 0.04	0.03 +/- 0.00	11.60 +/- 1.03
4547	800	DKLLFTVTINKYK	500	0.17 +/- 0.01	0.02 +/- 0.01	7.95 +/- 2.83	0.23 +/- 0.01	0.02 +/- 0.00	10.95 +/- 0.86

도면122a

FKBP 작제물				FRB_289 + FKBP_SmTrip9		
ATG#	펩타이드 ID	펩타이드 서열	서열 번호	Rap 있음	Rap 없음	반응
3770	245	GSMLFRVTINS	288	0.52 +/- 0.06	0.23 +/- 0.07	2.30 +/- 0.47
3937	521	GKMLFRVTINSWK	827	1.00 +/- 0.00	1.00 +/- 0.00	1.00 +/- 0.00
4455	780	GKMLFRVTINS	501	0.58 +/- 0.04	0.37 +/- 0.10	1.65 +/- 0.52
4416	745	DKMLFTVTIQKWK	478	0.63 +/- 0.19	0.28 +/- 0.32	6.34 +/- 6.31
4456	765	DKMLFTVTIQK	502	0.30 +/- 0.06	0.04 +/- 0.00	7.33 +/- 1.56
4415	744	DKMLFKVTIQKWK	477	0.60 +/- 0.05	0.16 +/- 0.03	3.93 +/- 1.03
4436	779	DKMLFKVTIQK	503	0.40 +/- 0.06	0.11 +/- 0.07	5.19 +/- 3.57
4544	793	DKLLFTVTIGKWK	497	0.42 +/- 0.00	0.18 +/- 0.20	6.36 +/- 6.96
4618	820	DKLLFTVTIGK	504	0.19 +/- 0.03	0.03 +/- 0.00	7.44 +/- 0.03
4422	749	DKMLFTVTIGKWK	484	0.49 +/- 0.04	0.07 +/- 0.01	7.21 +/- 1.89
4619	819	DKMLFTVTIGK	505	0.22 +/- 0.02	0.05 +/- 0.04	7.15 +/- 4.92
4461	753	DKMLFTVTIEKWK	490	0.52 +/- 0.02	0.20 +/- 0.22	7.29 +/- 7.94
4620	822	DKMLFTVTIEK	506	0.21 +/- 0.03	0.03 +/- 0.00	7.54 +/- 0.96
4542	758	DKLLFTVTIEKWK	495	0.39 +/- 0.03	0.07 +/- 0.00	5.34 +/- 0.80
4543	759	DKLLFTVTIEKYK	496	0.45 +/- 0.04	0.09 +/- 0.06	7.01 +/- 4.69
4621	821	DKLLFTVTIEK	507	0.21 +/- 0.00	0.10 +/- 0.11	5.94 +/- 6.30

도면122b

FKBP 작제물				FRB_86 + FKBP_SmTrip9			FRB_229 + FKBP_SmTrip9		
ATG#	펩타이드 ID	펩타이드 서열	서열 번호	Rap 있음	Rap 없음	반응	Rap 있음	Rap 없음	반응
3770	245	GSMLFRVTINS	288	0.37 +/- 0.01	0.09 +/- 0.01	3.90 +/- 0.45	0.22 +/- 0.01	0.04 +/- 0.01	5.39 +/- 0.64
3937	521	GKMLFRVTINSWK	827	0.77 +/- 0.02	0.52 +/- 0.08	1.49 +/- 0.19	0.64 +/- 0.06	0.29 +/- 0.02	2.22 +/- 0.08
4455	780	GKMLFRVTINS	501	0.45 +/- 0.02	0.20 +/- 0.02	2.27 +/- 0.16	0.31 +/- 0.01	0.08 +/- 0.00	3.75 +/- 0.02
4416	745	DKMLFTVTIQKWK	478	0.56 +/- 0.01	0.09 +/- 0.04	6.94 +/- 3.13	0.53 +/- 0.11	0.06 +/- 0.04	10.92 +/- 4.89
4456	765	DKMLFTVTIQK	502	0.36 +/- 0.06	0.03 +/- 0.00	12.46 +/- 3.06	0.25 +/- 0.05	0.02 +/- 0.00	15.12 +/- 0.57
4415	744	DKMLFKVTIQKWK	477	0.56 +/- 0.03	0.12 +/- 0.05	5.19 +/- 2.29	0.41 +/- 0.02	0.06 +/- 0.01	6.88 +/- 0.65
4436	779	DKMLFKVTIQK	503	0.43 +/- 0.01	0.06 +/- 0.01	6.95 +/- 0.73	0.24 +/- 0.00	0.03 +/- 0.00	7.49 +/- 0.81
4544	793	DKLLFTVTIGKWK	497	0.48 +/- 0.01	0.07 +/- 0.03	7.10 +/- 3.14	0.42 +/- 0.03	0.04 +/- 0.02	12.75 +/- 6.40
4618	820	DKLLFTVTIGK	504	0.22 +/- 0.01	0.02 +/- 0.00	11.31 +/- 1.60	0.17 +/- 0.04	0.01 +/- 0.00	14.91 +/- 1.83
4422	749	DKMLFTVTIGKWK	484	0.58 +/- 0.01	0.07 +/- 0.04	9.94 +/- 4.88	0.47 +/- 0.01	0.03 +/- 0.00	16.98 +/- 0.78
4619	819	DKMLFTVTIGK	505	0.27 +/- 0.03	0.03 +/- 0.00	8.91 +/- 0.28	0.18 +/- 0.01	0.02 +/- 0.00	12.57 +/- 2.66
4461	753	DKMLFTVTIEKWK	490	0.43 +/- 0.03	0.07 +/- 0.03	6.47 +/- 1.99	0.43 +/- 0.01	0.05 +/- 0.03	11.88 +/- 6.85
4620	822	DKMLFTVTIEK	506	0.18 +/- 0.02	0.02 +/- 0.01	10.41 +/- 1.84	0.14 +/- 0.01	0.01 +/- 0.00	14.54 +/- 0.17
4542	758	DKLLFTVTIEKWK	495	0.39 +/- 0.09	0.06 +/- 0.02	7.91 +/- 4.43	0.36 +/- 0.03	0.03 +/- 0.00	13.82 +/- 0.02
4543	759	DKLLFTVTIEKYK	496	0.44 +/- 0.00	0.06 +/- 0.02	7.60 +/- 2.22	0.35 +/- 0.03	0.03 +/- 0.00	13.69 +/- 0.63
4621	821	DKLLFTVTIEK	507	0.19 +/- 0.00	0.03 +/- 0.01	7.30 +/- 2.11	0.17 +/- 0.01	0.02 +/- 0.01	11.52 +/- 5.27

도면123

합성 SmTrip9 변이체의 생화학적 분석					
펩타이드 ID	서열	서열 번호	SmTrip9 Kd (uM)	VS-HiBiT Kd (uM)	Bmax (RLU)
521	*GKMLFRVTINSWK	827	0.06	1.21	3.25E+07
627	*DKMLFRVTINSWK	508	0.29	11.76	1.29E+07
628	*EKMLFRVTINSWK	509	0.10	0.76	2.80E+07
629	*RKMLFRVTINSWK	510	0.02	1.23	2.99E+07
630	*KKMLFRVTINSWK	511	0.02	1.64	2.98E+07
631	*HKMLFRVTINSWK	512	0.03	ND	2.65E+07
632	*GLMLFRVTINSWK	513	0.08	ND	1.20E+07
633	*GQMLFRVTINSWK	514	0.09	ND	1.88E+07
634	*GTMLFRVTINSWK	515	0.08	ND	1.27E+07
635	*GKLLFRVTINSWK	516	0.06	1.54	2.81E+07
636	*GKMLFKVTINSWK	517	0.17	2.10	3.10E+07
637	*GKMLFRVTIQSWK	518	0.02	1.78	3.13E+07
638	*GKMLFRVTIDSWK	519	0.26	0.96	2.95E+07
639	*GKMLFRVTIGSWK	520	0.07	1.71	2.88E+07
640	*GKMLFRVTINTWK	521	0.13	ND	2.91E+07
641	*GKMLFRVTINNWK	522	0.24	ND	2.87E+07
642	*GKMLFRVTINQWK	523	0.14	ND	2.62E+07
643	*GKMLFRVTINPWK	524	0.08	ND	3.00E+07
644	*GKMLFRVTINKWK	525	0.09	ND	3.05E+07
645	*GKMLFRVTINSWQ	526	0.26	ND	4.96E+06
646	*GKMLFRVTINSWN	527	1.46	ND	8.61E+06
647	*GKMLFRVTINSWT	528	0.18	ND	2.47E+07
648	*GKMLFRVTINSWH	529	0.19	ND	2.64E+07
649	*GKMLFRVTINSWP	530	0.08	ND	2.97E+07
650	*GKMLFRVTINSWR	531	0.09	ND	2.53E+07
*말단 미차단 ND = 결정되지 않음					

도면124

합성 SmTrip9 변이체의 생화학적 분석

펩타이드 ID	서열	서열 번호	SmTrip9 Kd (uM)	VS-HiBiT Kd (uM)	Bmax (RLU)
521	GKMLFRVTINSWK	827	0.18	2.11	2.25E+07
677	GKMKFRVTIDSWK	532	1.47	1.41	3.16E+07
678	GKMLFRVKINSWK	467	0.74	1.14	3.01E+07
679	GKMLFRVRINSWK	468	0.36	1.13	2.86E+07
680	GKMLFRVEINSWK	533	30.23	ND	3.72E+07
681	GKMLFRVDINSWK	469	3.21	ND	4.74E+06
682	GKMLFRVQINSWK	534	0.64	ND	1.91E+07
683	GKMKFRVKINSWK	535	6.72	ND	2.38E+07
684	GKMKFRVRINSWK	536	2.23	ND	2.09E+07
685	GKMKFRVEINSWK	537	8.63	ND	3.62E+07
686	GKMKFRVDINSWK	538	26.76	ND	2.62E+07
687	GKMKFRVQINSWK	539	2.52	ND	2.81E+07
688	GKMKFRVNINSWK	540	9.04	ND	2.65E+07
689	GKMKFRVSINSWK	541	2.97	ND	3.11E+07
690	GKMKFRVTINSWK	466	0.68	1.59	3.21E+07

ND = 결정되지 않음

도면125

합성 SmTrip9 변이체의 생화학적 분석

펩타이드 ID	서열	서열 번호	SmTrip9 Kd (uM)	VS-HiBiT Kd (uM)	Bmax (RLU)
521	GKMLFRVTINSWK	827	0.51	ND	2.58E+07
613	GKMLFRVNINSWK	542	5.25	ND	3.23E+07
614	GKMLFRVSINSWK	543	2.58	ND	3.66E+07
615	GKMLFRVWINSWK	544	0.35	ND	1.75E+07
616	GKMSFRVTINSWK	545	1.23	ND	2.31E+07
617	GKMWFRVTINSWK	546	0.32	ND	1.20E+07
618	GKMNFRVTINSWK	547	2.69	ND	1.10E+07
619	GSMLFRVTINSYK	548	1.51	ND	2.57E+07
620	GKMLFRVTINSYK	549	0.19	ND	2.66E+07
621	GKMLFRVTIKSWK	550	0.04	1.12	3.11E+07
622	GKMLFRVTIESWK	551	7.24	33.48	3.41E+07
716	GKMKFRVTIQSWK	552	0.29	ND	3.36E+07
717	GKMKFRVTIESWK	553	1.14	ND	3.26E+07
718	GKMKFRVTIKSWK	554	0.38	ND	3.36E+07
719	GKMKFRVTIRSWK	555	0.37	ND	3.27E+07

ND = 결정되지 않음

도면126

합성 SmTrip9 변이체의 생화학적 분석					
펩타이드 ID	서열	서열 번호	SmTrip9 Kd (uM)	VS-HiBiT Kd (uM)	Bmax (RLU)
521	GKMLFRVTINSWK	827	0.17	4.20	2.51E+07
651	RLMLFRVTINSWK	556	0.04	ND	2.27E+07
652	RQMLFRVTINSWK	557	0.03	ND	2.86E+07
653	KLMLFRVTINSWK	558	0.16	ND	2.78E+07
654	KQMLFRVTINSWK	559	0.06	ND	2.86E+07
655	ELMLFRVTINSWK	560	15.86	ND	7.15E+06
656	EQMLFRVTINSWK	463	6.26	ND	1.52E+07
657	DLMLFRVTINSWK	561	0.07	ND	6.26E+05
658	DQMLFRVTINSWK	562	4.38	ND	2.38E+06
659	DKMLFRVTINSWK	563	0.58	31.91	3.65E+06
660	EKMLFRVTINSWK	564	0.19	9.75	1.83E+07
661	RKMLFRVTINSWK	565	0.01	4.34	3.19E+07
662	KKMLFRVTINSWK	566	0.02	2.72	3.09E+07
663	GKMLFRVTIDSWK	470	0.25	2.40	3.21E+07
665	GKMLFRVTIGSWK	567	0.14	6.16	2.81E+07
667	GKMLFRVTINKWK	568	0.07	2.98	3.63E+07
668	GKMLFRVTIGKWK	392	0.06	2.78	3.06E+07
669	GKMLFRVTIGNWK	394	0.38	3.06	2.82E+07
670	GKMLFRVTISKWK	569	0.03	3.96	3.11E+07
671	GKMLFRVTIQKWK	570	0.02	3.15	3.67E+07
672	GKMLFRVTITKWK	571	0.01	3.19	3.18E+07
673	GKMLFRVTIKKWK	572	0.04	2.85	3.53E+07
675	GKMLFKVTINSWK	573	0.17	8.06	2.61E+07
676	RLMLFRVTIGKWK	574	0.02	4.09	2.92E+07
ND = 결정되지 않음					

도면127

합성 SmTrip9 변이체의 생화학적 분석					
펩타이드 ID	서열	서열 번호	SmTrip9 Kd (uM)	VS-HiBiT Kd (uM)	Bmax (RLU)
521	GKMLFRVTINSWK	827	0.21	2.18	2.82E+07
659	DKMLFRVTINSWK	563	0.76	24.39	5.24E+06
660	EKMLFRVTINSWK	564	0.30	4.38	2.35E+07
667	GKMLFRVTINKWK	568	0.16	0.79	4.07E+07
668	GKMLFRVTIGKWK	392	0.13	0.75	3.55E+07
671	GKMLFRVTIQKWK	570	0.06	0.65	4.21E+07
675	GKMLFKVTINSWK	573	0.47	9.71	1.65E+07
620	GKMLFRVTINSYK	549	0.12	2.27	2.82E+07
622	GKMLFRVTIESWK	551	2.88	1.73	3.16E+07
701	GKMLFRVTINRWK	575	0.12	1.01	3.69E+07
703	GKMLFRVTIEKWK	397	0.11	1.18	3.61E+07
707	EKMLFRVTIEKWK	442	1.12	0.90	3.23E+07
708	EKMLFRVTIGKWK	411	0.28	1.18	3.27E+07
709	EKMLFRVTIGRWK	412	0.18	1.61	2.99E+07
710	EKMLFTVTIGKWK	576	1.29	5.24	1.94E+07
711	EKLLFTVTIGKWK	577	0.50	5.52	1.40E+07
712	EKMLFTVTIGRWK	578	0.37	6.09	1.66E+07
714	EKMLFKVTIQKWK	472	0.22	1.18	3.34E+07
720	EKMLFTVTIEKWK	579	0.36	4.29	2.19E+07
722	DKMLFRVTIESWK	580	17.79	10.61	2.23E+07
726	EKLLFRVTIGKYK	581	0.64	1.49	2.63E+07
ND = 결정되지 않음					

도면128

합성 SmTrip9 변이체의 생화학적 분석					
펩타이드 ID	서열	서열 번호	SmTrip9 Kd (uM)	VS-HiBiT Kd (uM)	Bmax (RLU)
521	GKMLFRVTINSWK	827	0.20	3.56	3.03E+07
738	DKMLFRVTIQKWK	400	0.23	3.06	3.64E+07
739	DKMLFRVTIGKWK	401	0.20	2.28	3.41E+07
740	DKMLFRVTIGNWK	403	3.65	59.23	1.93E+07
741	DKMLFRVTIQNWK	404	12.58	33.67	1.01E+07
742	DKMLFRVTIEKWK	406	0.75	1.44	3.55E+07
743	GKMLFRVTINKWK	471	0.10	1.33	3.98E+07
744	DKMLFKVTIQKWK	477	1.13	4.65	2.74E+07
745	DKMLFTVTIQKWK	478	0.16	7.52	2.30E+07
746	DKLLFKVTIQKWK	582	1.10	6.23	1.53E+07
747	DKLLFKVTIQKYK	583	0.10	4.25	2.76E+07
748	DKMLFKVTIGKWK	483	0.44	2.24	3.43E+07
749	DKMLFTVTIGKWK	484	1.70	8.26	1.92E+07
750	DKLLFKVTIGKWK	491	0.35	3.34	2.32E+07
751	DKLLFKVTIGKYK	584	0.61	3.28	2.55E+07
752	DKMLFKVTIEKWK	489	0.32	1.58	3.26E+07
753	DKMLFTVTIEKWK	490	0.12	7.59	2.01E+07
754	DKLLFKVTIEKWK	585	0.75	1.52	2.35E+07
755	DKLLFKVTIEKYK	586	1.45	1.20	2.70E+07
ND = 결정되지 않음					

도면129

합성 SmTrip9 변이체의 생화학적 분석					
펩타이드 ID	서열	서열 번호	SmTrip9 Kd (uM)	VS-HiBiT Kd (uM)	Bmax (RLU)
521	GKMLFRVTINSWK	827	0.32	2.34	2.74E+07
756	DKLLFTVTIQKWK	493	0.48	4.26	1.73E+07
757	DKLLFTVTIQKYK	494	0.36	3.67	1.91E+07
758	DKLLFTVTIEKWK	495	0.19	6.34	1.84E+07
759	DKLLFTVTIEKYK	496	0.33	4.93	2.25E+07
760	KKMLFRVTIQKWK	445	0.00	1.61	4.48E+07
761	KKLLFRVTIQKWK	587	0.02	1.49	4.00E+07
762	DRMLFRVTIQRWR	588	0.12	2.83	3.45E+07
766	ERMLFRVTIGRWR	589	0.07	6.49	2.86E+07
768	GRMLFRVTINRWR	590	0.10	1.96	3.97E+07
770	DRMLFRVTIERWR	591	0.35	3.74	2.53E+07
738	DKMLFRVTIQKWK	400	0.11	2.37	3.97E+07
742	DKMLFRVTIEKWK	406	1.00	0.68	3.89E+07
743	GKMLFRVTINKWK	471	0.10	1.36	4.36E+07
745	DKMLFTVTIQKWK	478	0.20	5.84	2.46E+07
753	DKMLFTVTIEKWK	490	0.15	4.73	2.16E+07
ND = 결정되지 않음					

도면130

합성 SmTrip9 변이체의 생화학적 분석					
펩타이드 ID	서열	서열 번호	SmTrip9 Kd (uM)	VS-HiBiT Kd (uM)	Bmax (RLU)
521	GKMLFRVTINSWK		0.48	3.95	2.43E+07
756	DKLLFTVTIQKWK		0.95	5.52	1.43E+07
757	DKLLFTVTIQKYK		0.19	7.02	1.87E+07
758	DKLLFTVTIEKWK		0.52	6.82	1.45E+07
759	DKLLFTVTIEKYK		0.56	4.94	1.87E+07
760	KKMLFRVTIQKWK		0.02	2.45	4.25E+07
781	GKMLFKVTINKWK		0.38	1.20	4.22E+07
782	GKMLFTVTINKWK		0.36	2.78	3.18E+07
783	DKMLFKVTIQKYK		0.24	2.20	3.24E+07
784	DKMLFRVTINKWK		0.41	11.60	1.67E+07
785	DKMLFKVTIEKYK		0.38	1.28	3.64E+07
786	DKMLFTVTINKWK		0.50	35.65	2.54E+06
787	DKMLFKVTINKWK		0.73	24.17	1.23E+07
793	DKLLFTVTIGKWK		0.54	5.65	1.27E+07
794	DKLLFTVTIGKYK		0.23	5.96	1.01E+07
799	DKLLFTVTINKWK		0.21	42.69	1.51E+06
800	DKLLFTVTINKYK		9.75	88.68	6.49E+05
743	GKMLFRVTINKWK		0.11	1.19	4.05E+07
745	DKMLFTVTIQKWK		0.30	25.63	2.66E+06
749	DKMLFTVTIGKWK		1.06	6.57	1.34E+07
ND = 결정되지 않음					

도면131a

합성 SmTrip9 펩타이드의 용해도			
펩타이드 ID	서열	서열번호	용해도#
521	*GKMLFRVTINSWK		Y
627	*DKMLFRVTINSWK		N
628	*EKMLFRVTINSWK		Y
629	*RKMLFRVTINSWK		Y
630	*KKMLFRVTINSWK		Y
631	*HKMLFRVTINSWK		N
632	*GLMLFRVTINSWK		N
633	*GQMLFRVTINSWK		N
634	*GTMLFRVTINSWK		N
635	*GKLLFRVTINSWK		Y
636	*GKMLFKVTINSWK		Y
637	*GKMLFRVTIQSWK		Y
638	*GKMLFRVTIDSWK		Y
639	*GKMLFRVTIGSWK		Y
640	*GKMLFRVTINTWK		Y
641	*GKMLFRVTINNWK		Y
642	*GKMLFRVTINQWK		Y
643	*GKMLFRVTINPWK		Y
644	*GKMLFRVTINKWK		Y
645	*GKMLFRVTINSWQ		Y
646	*GKMLFRVTINSWN		Y
647	*GKMLFRVTINSWT		Y
648	*GKMLFRVTINSWH		Y
649	*GKMLFRVTINSWP		Y
650	*GKMLFRVTINSWR		N
677	GKMKFRVTIDSWK		Y
678	GKMLFRVKINSWK		Y
679	GKMLFRVRINSWK		Y
680	GKMLFRVEINSWK		Y
681	GKMLFRVDINSWK		N
682	GKMLFRVQINSWK		Y
683	GKMKFRVKINSWK		Y
684	GKMKFRVRINSWK		Y
685	GKMKFRVEINSWK		Y
686	GKMKFRVDINSWK		Y
687	GKMKFRVQINSWK		Y
688	GKMKFRVNINSWK		Y
689	GKMKFRVSINSWK		Y
690	GKMKFRVTINSWK		Y
# 수회 동결/해동 후 약 1mM로 물에서 *말단 미차단			

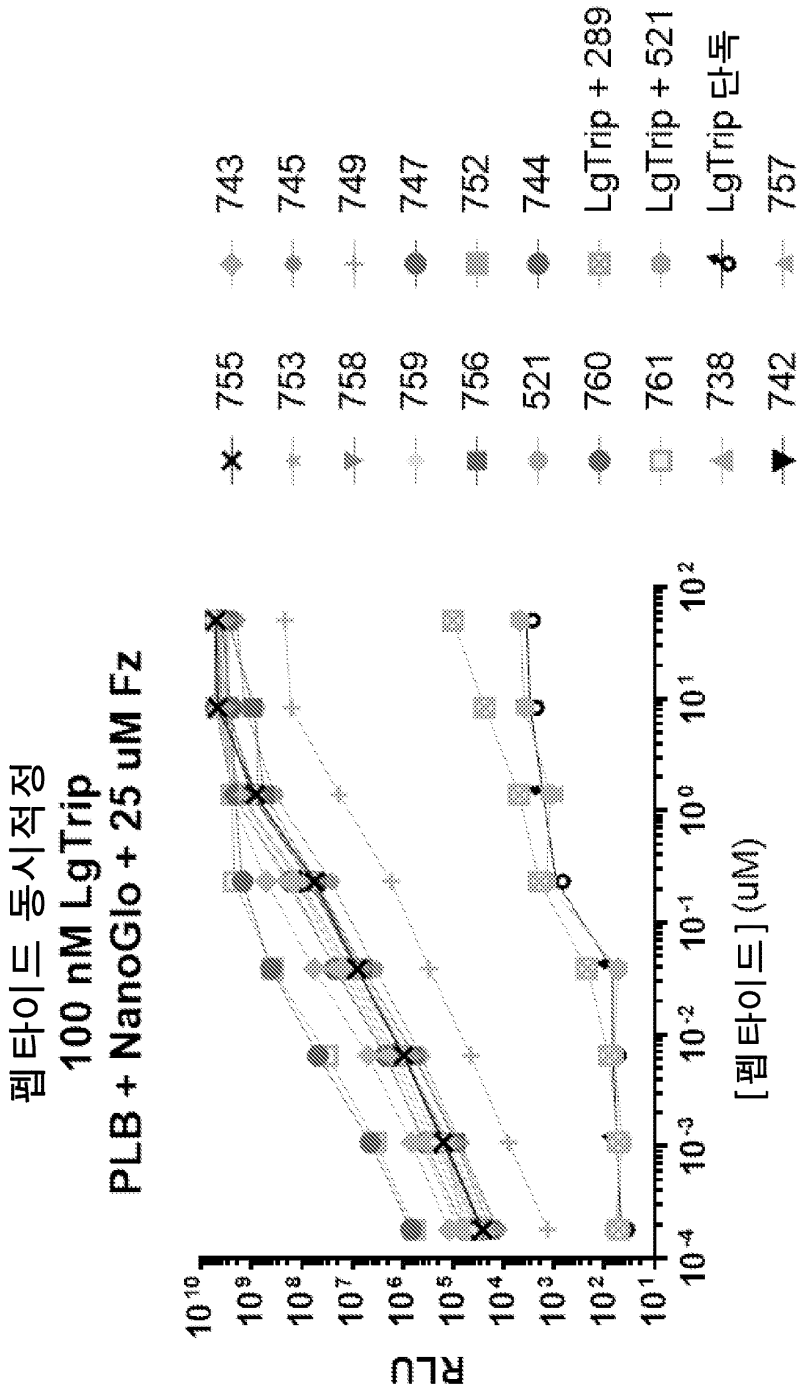
도면131b

합성 SmTrip9 펩타이드의 용해도			
펩타이드 ID	서열	서열번호	용해도#
521	GKMLFRVTINSWK	827	Y
613	GKMLFRVNINSWK	542	Y
614	GKMLFRVSINSWK	543	Y
615	GKMLFRVWINSWK	544	Y
616	GKMSFRVTINSWK	545	Y
617	GKMWFRVTINSWK	546	Y
618	GKMNFRVTINSWK	547	Y
619	GSMLFRVTINSYK	548	Y
620	GKMLFRVTINSYK	549	Y
621	GKMLFRVTIKSWK	550	Y
622	GKMLFRVTIESWK	551	Y
716	GKMKFRVTIQSWK	552	Y
717	GKMKFRVTIESWK	553	Y
718	GKMKFRVTIKSWK	554	Y
719	GKMKFRVTIRSWK	555	Y
651	RLMLFRVTINSWK	827	N
652	RQMLFRVTINSWK	556	N
653	KLMLFRVTINSWK	557	N
654	KQMLFRVTINSWK	558	N
655	ELMLFRVTINSWK	559	N
656	EQMLFRVTINSWK	560	N
657	DLMLFRVTINSWK	463	N
658	DQMLFRVTINSWK	561	N
659	DKMLFRVTINSWK	562	N
660	EKMLFRVTINSWK	563	Y
661	RKMLFRVTINSWK	564	Y
662	KKMLFRVTINSWK	565	Y
663	GKMLFRVTIDSWK	566	Y
665	GKMLFRVTIGSWK	470	Y
667	GKMLFRVTINKWK	567	Y
668	GKMLFRVTIGKWK	568	Y
669	GKMLFRVTIGNWK	392	Y
670	GKMLFRVTISKWK	394	Y
671	GKMLFRVTIQKWK	569	Y
672	GKMLFRVTITKWK	570	Y
673	GKMLFRVTIKKWK	571	Y
675	GKMLFKVTINSWK	572	Y
676	RLMLFRVTIGKWK	573	Y
701	GKMLFRVTINRWK	575	Y
703	GKMLFRVTIEKWK	397	Y
707	EKMLFRVTIEKWK	442	Y
708	EKMLFRVTIGKWK	411	Y
709	EKMLFRVTIGRWK	412	Y
710	EKMLFTVTIGKWK	576	Y
711	EKLLFTVTIGKWK	577	Y
712	EKMLFTVTIGRWK	578	Y
714	EKMLFKVTIQKWK	472	Y
720	EKMLFTVTIEKWK	579	Y
722	DKMLFRVTIESWK	580	Y
726	EKLLFRVTIGKYK	581	Y
# 수회 동결/해동 후 약 1mM로 물에서 *말단 미차단			

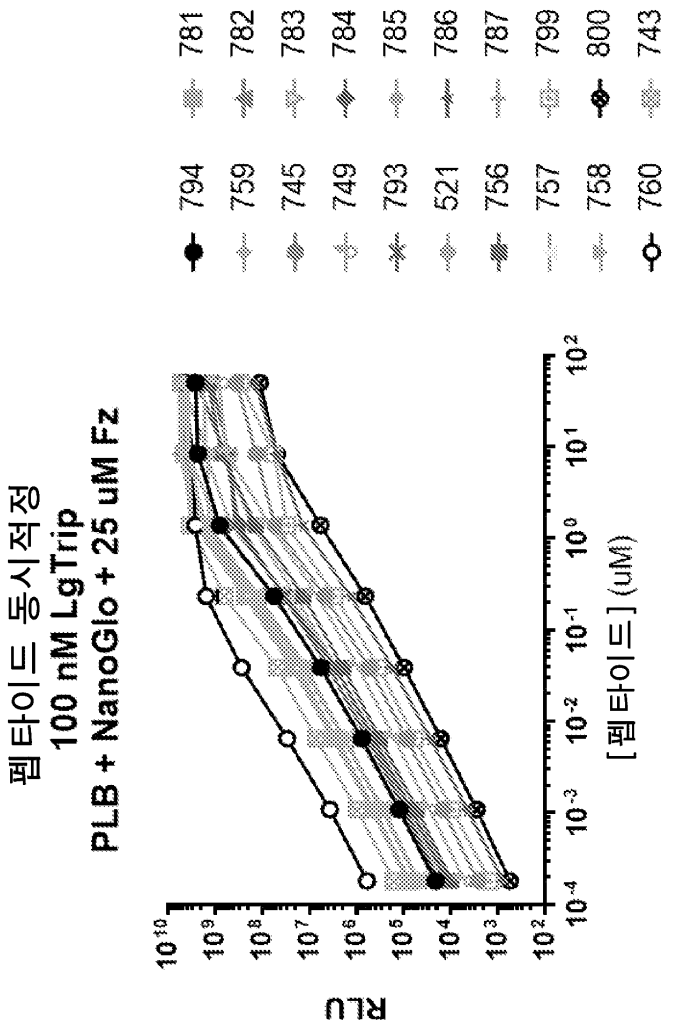
도면131c

합성 SmTrip9 펩타이드의 용해도			
펩타이드 ID	서열	서열번호	용해도#
521	GKMLFRVTINSWK	827	Y
613	GKMLFRVNINSWK	542	Y
614	GKMLFRVSINSWK	543	Y
615	GKMLFRVWINSWK	544	Y
616	GKMSFRVTINSWK	545	Y
617	GKMWFRVTINSWK	546	Y
618	GKMNFRVTINSWK	547	Y
619	GSMLFRVTINSYK	548	Y
620	GKMLFRVTINSYK	549	Y
621	GKMLFRVTIKSWK	550	Y
622	GKMLFRVTIESWK	551	Y
716	GKMKFRVTIQSWK	552	Y
717	GKMKFRVTIESWK	553	Y
718	GKMKFRVTIKSWK	554	Y
719	GKMKFRVTIRSWK	555	Y
651	RLMLFRVTINSWK	827	N
652	RQMLFRVTINSWK	556	N
653	KLMLFRVTINSWK	557	N
654	KQMLFRVTINSWK	558	N
655	ELMLFRVTINSWK	559	N
656	EQMLFRVTINSWK	560	N
657	DLMLFRVTINSWK	463	N
658	DQMLFRVTINSWK	561	N
659	DKMLFRVTINSWK	562	N
660	EKMLFRVTINSWK	563	Y
661	RKMLFRVTINSWK	564	Y
662	KKMLFRVTINSWK	565	Y
663	GKMLFRVTIDSWK	566	Y
665	GKMLFRVTIGSWK	470	Y
667	GKMLFRVTINKWK	567	Y
668	GKMLFRVTIGKWK	568	Y
669	GKMLFRVTIGNWK	392	Y
670	GKMLFRVTISKWK	394	Y
671	GKMLFRVTIQKWK	569	Y
672	GKMLFRVTITKWK	570	Y
673	GKMLFRVTIKKWK	571	Y
675	GKMLFKVTINSWK	572	Y
676	RLMLFRVTIGKWK	573	Y
701	GKMLFRVTINRWK	575	Y
703	GKMLFRVTIEKWK	397	Y
707	EKMLFRVTIEKWK	442	Y
708	EKMLFRVTIGKWK	411	Y
709	EKMLFRVTIGRWK	412	Y
710	EKMLFTVTIGKWK	576	Y
711	EKLLFTVTIGKWK	577	Y
712	EKMLFTVTIGRWK	578	Y
714	EKMLFKVTIQKWK	472	Y
720	EKMLFTVTIEKWK	579	Y
722	DKMLFRVTIESWK	580	Y
726	EKLLFRVTIGKYK	581	Y
# 수회 동결/해동 후 약 1mM로 물에서 *말단 미차단			

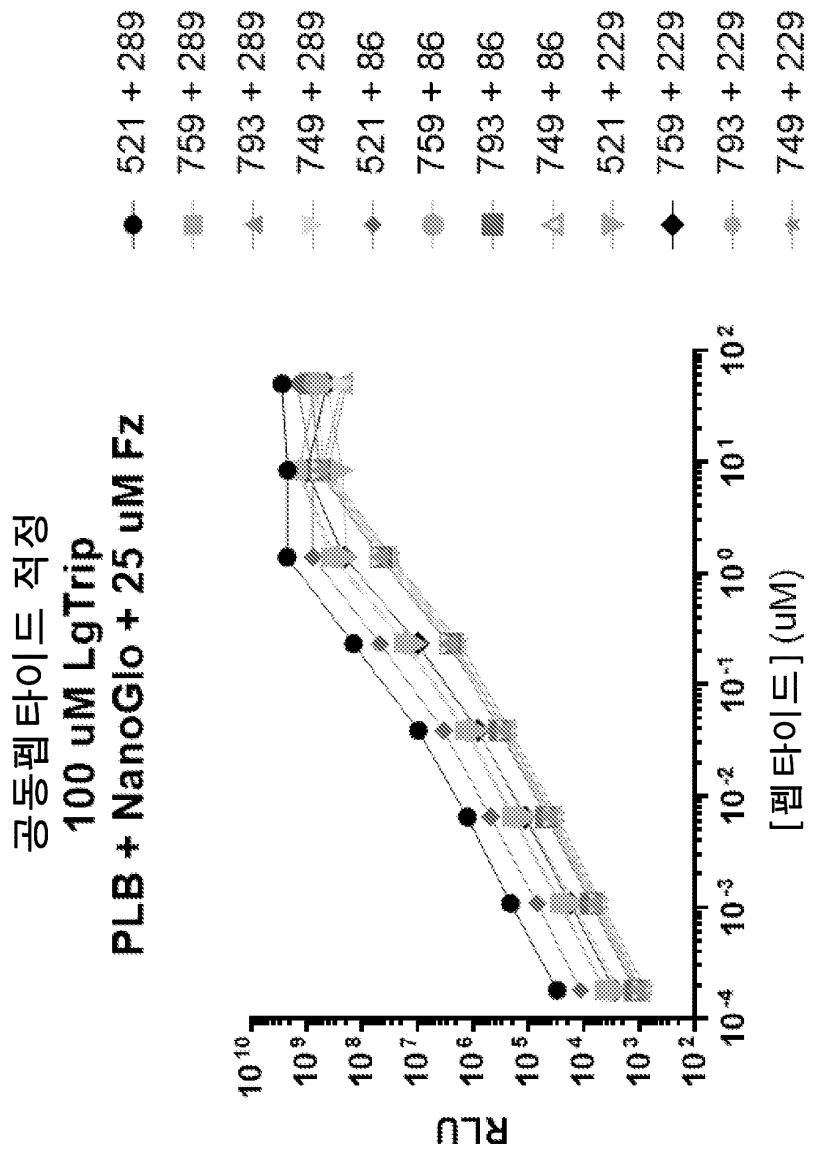
도면132


펩타이드 동시적정
100 nM LgTrip
PLB + NanoGlo + 25 uM Fz
RLU
[펩타이드] (uM)
743
745
749
747
752
744
LgTrip + 289
LgTrip + 521
LgTrip 단독
757
755
753
758
759
756
521
760
761
738
742

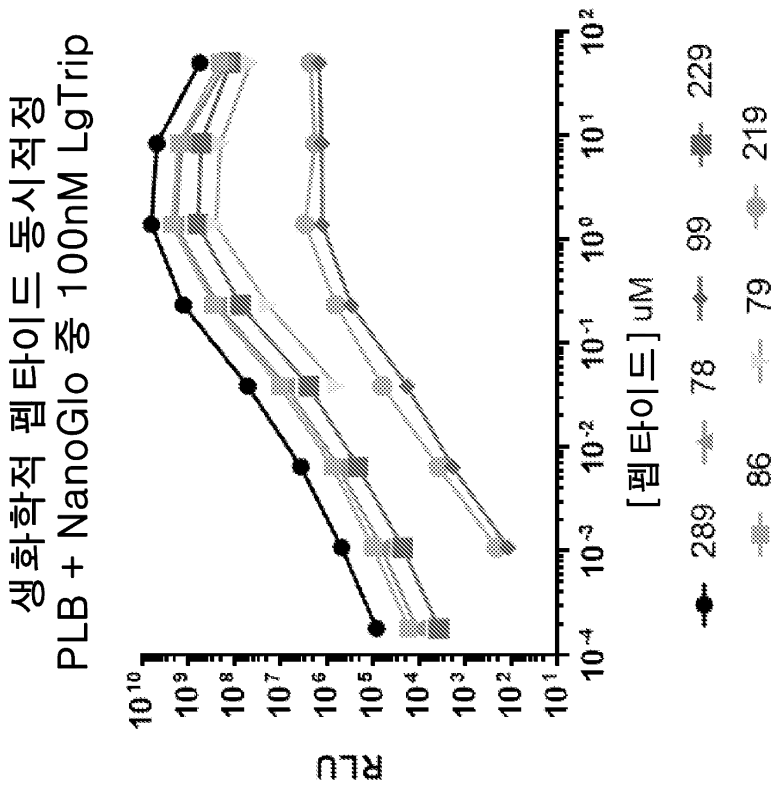
도면133


펩타이드 동시적정
100 nM LgTrip
PLB + NanoGlo + 25 uM Fz
RLU
[펩타이드] (uM)
781
782
783
784
785
786
787
799
800
743
794
759
745
749
793
521
756
757
758
760

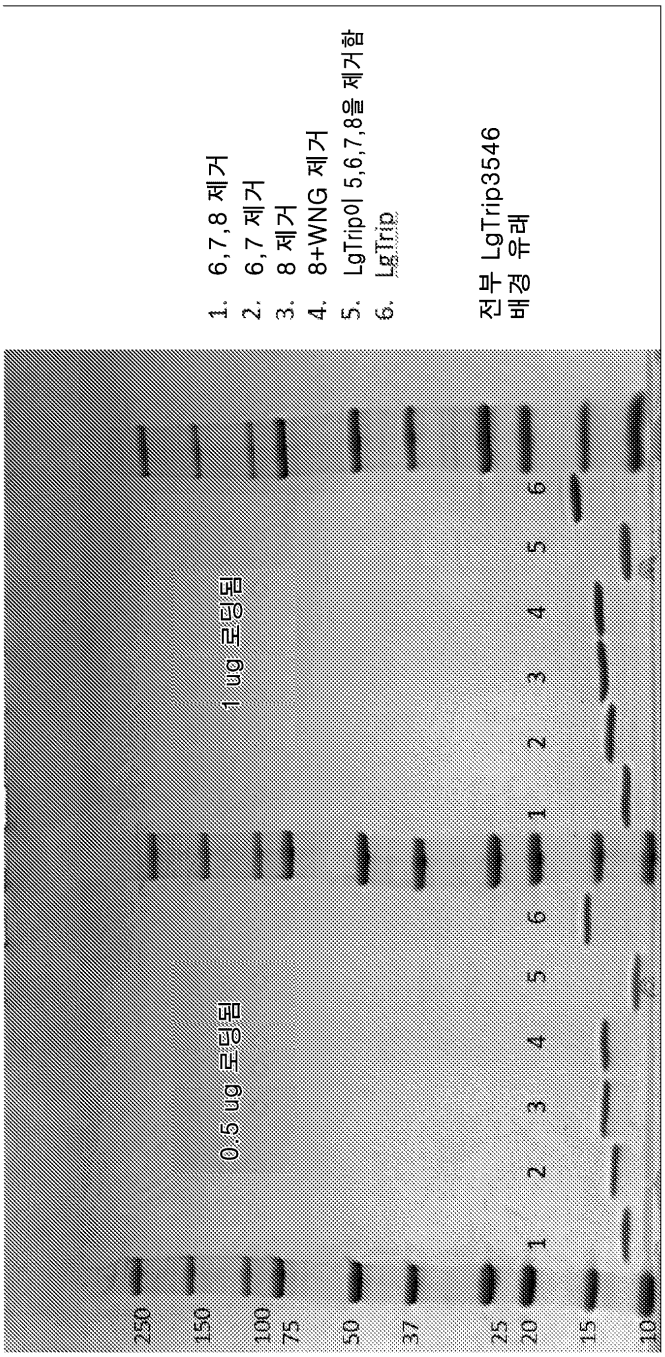
도면134


공동펩타이드 적정
100 uM LgTrip
PLB + NanoGlo + 25 uM Fz
521 + 289
759 + 289
793 + 289
749 + 289
521 + 86
759 + 86
793 + 86
749 + 86
521 + 229
759 + 229
793 + 229
749 + 229
RLU
[펩타이드] (uM)

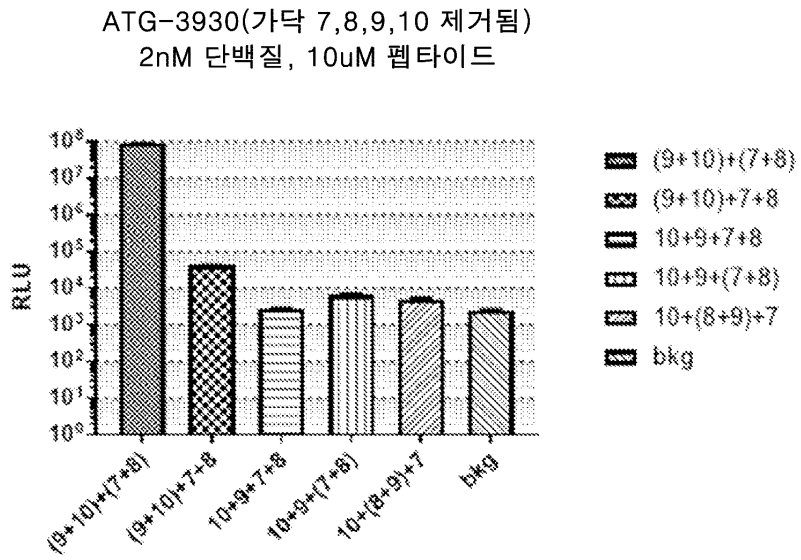
도면135


생화학적 펩타이드 동시적정
PLB + NanoGlo 중 100nM LgTrip
RLU
[펩타이드] uM
289
78
99
229
86
79
219

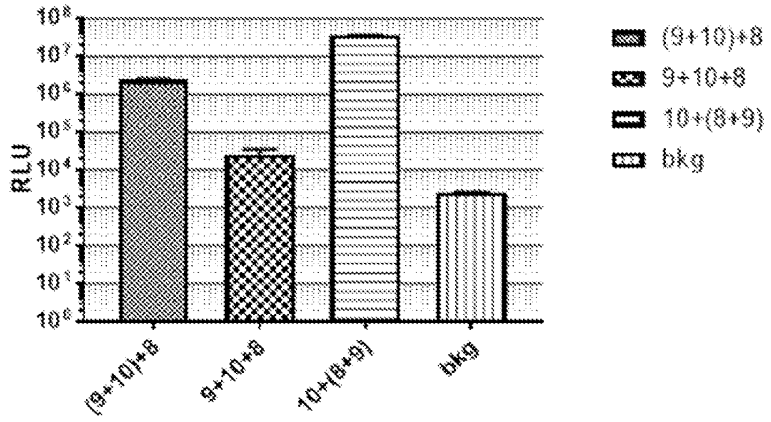
도면136


250
150
100
75
50
37
25
20
15
10
0.5 ug 로딩됨
1 ug 로딩됨
1 2 3 4 5 6 1 2 3 4 5 6
1. 6,7,8 제거
2. 6,7 제거
3. 8 제거
4. 8+WNG 제거
5. LgTripol 5,6,7,8을 제거함
6. LgTrip
전부 LgTrip3546
배경 유래

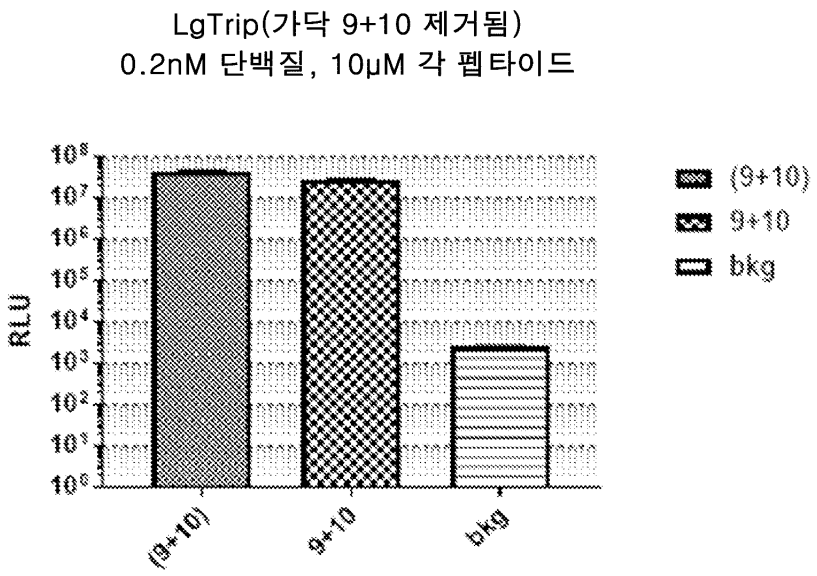
도면137a



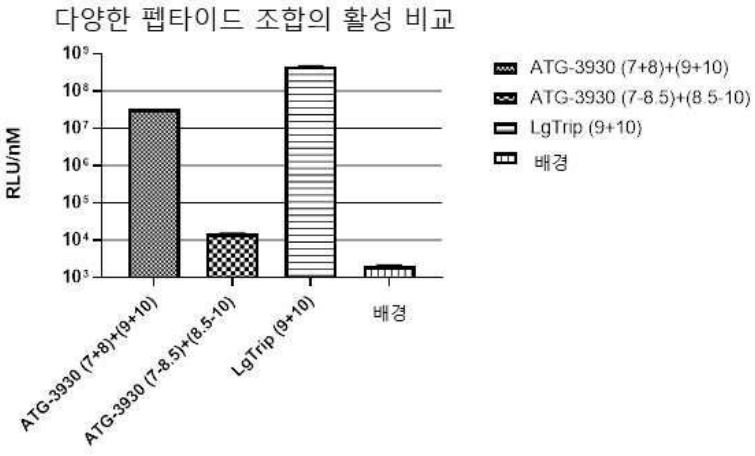
도면137b



도면137c



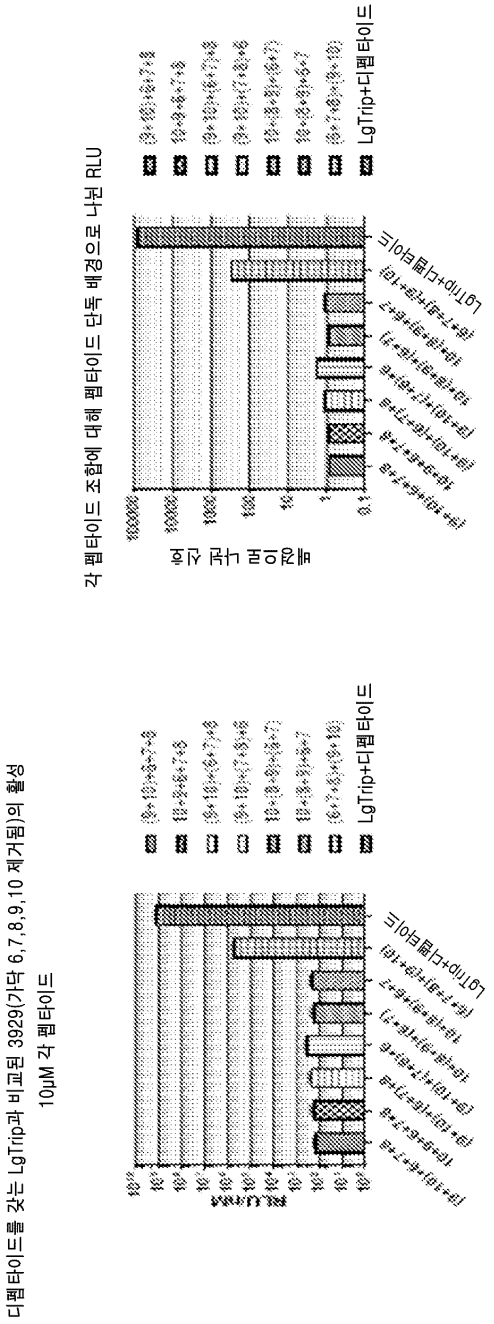
도면137d



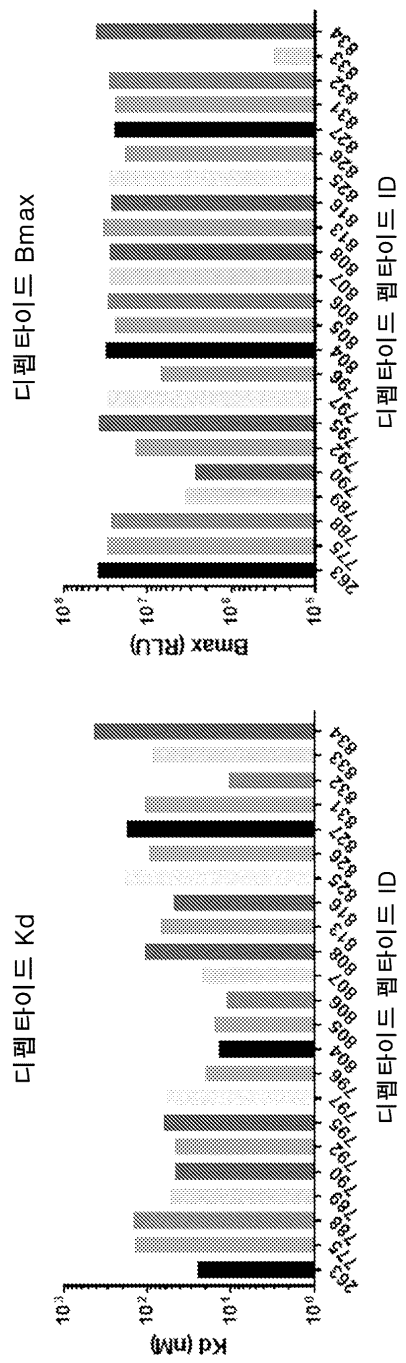
도면138a

ATG3929 존재 및 부재 하의 신호 비교
(가닥 6 7 8 9 10 제거됨)
LgTrip+디웰타이드
(DT+6)+(8+7+9)
7+9+(6+8)+DT
(7+9)+(6+8)+DT
9+(8+7)+(DT+6)
8+(7+9)+(DT+6)
8+7+9+6+DT
8+7+9+(DT+6)
1.00E+09
1.00E+08
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
10uM 각 펩타이드 단독
10uM 각 펩타이드+ 3929 또는 LgTrip

도면138b


각 펩타이드 조합에 대해 펩타이드 단독 배경으로 나뉜 RLU
배경으로 나뉜 신호
LgTrip+디펩타이드
디펩타이드를 갖는 LgTrip과 비교된 3929(가닥 6,7,8,9,10 제거됨)의 활성
10μM 각 펩타이드
LgTrip+디펩타이드

도면139a

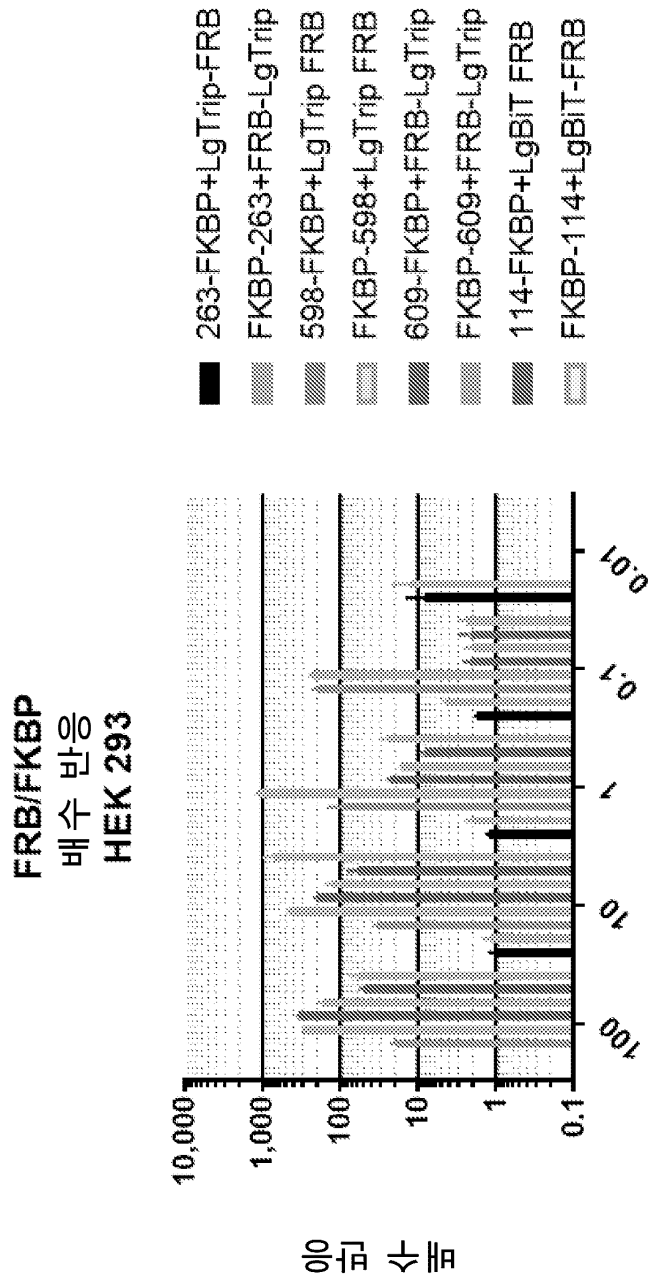


도면139b

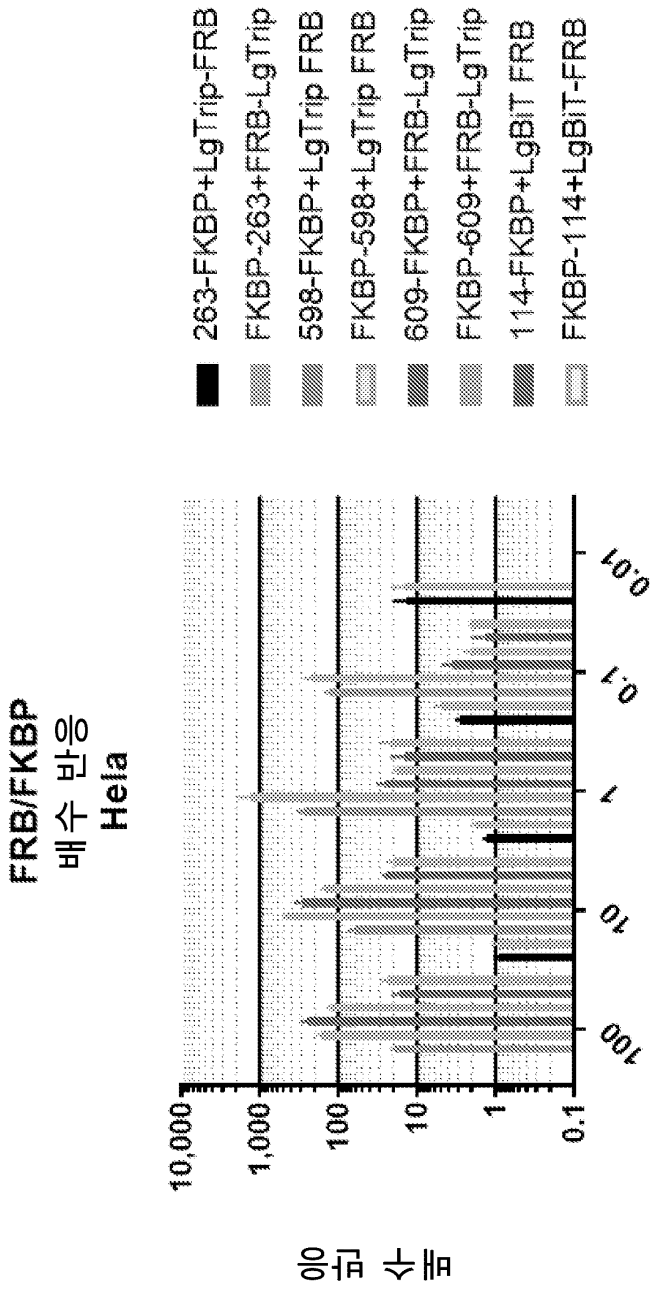
펩타이드 ID	Bmax	Kd
263	1.00	1.0
592	1.00	10.3
595	0.68	4.8
603	0.06	2.7
604	0.93	0.9
605	0.92	1.7
606	0.94	4.0
607	1.14	1.7
593	0.78	8.2
594	0.40	9.9
598	1.08	15.4
599	0.68	10.5
600	0.52	7.2
602	0.89	8.9
591	0.11	3.8
596	0.29	55.9
597	0.05	7.5
601	0.10	4.1
609	0.42	371.7
610	0.12	46.2

펩타이드 ID	Bmax	Kd
263	3.01E+07	11.59
592	3.00E+07	119.1
595	2.06E+07	56.02
603	1.76E+06	31.17
604	2.78E+07	10.05
605	2.76E+07	19.61
606	2.83E+07	46.39
607	3.42E+07	20.18
593	2.34E+07	95.48
594	1.19E+07	115
598	3.24E+07	178.1
599	2.05E+07	122.1
600	1.56E+07	83.39
602	2.67E+07	103.2
591	3.44E+06	44.5
596	8.79E+06	648.3
597	1.59E+06	86.75
601	3.12E+06	47.6
609	1.26E+07	4308
610	3.60E+06	535.8

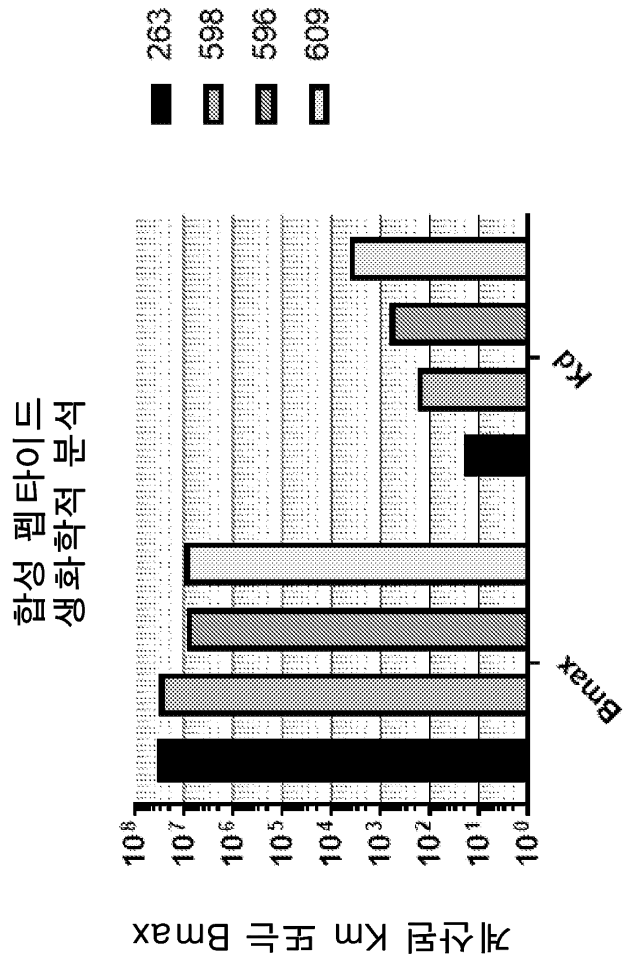
도면139c


FRB/FKBP
배수 반응
HEK 293
263-FKBP+LgTrip-FRB
FKBP-263+FRB-LgTrip
598-FKBP+LgTrip FRB
FKBP-598+LgTrip FRB
609-FKBP+FRB-LgTrip
FKBP-609+FRB-LgTrip
114-FKBP+LgBiT FRB
FKBP-114+LgBiT-FRB
10,000
1,000
100
10
1
0.1
100
10
1
0.1
0.01
배수 반응

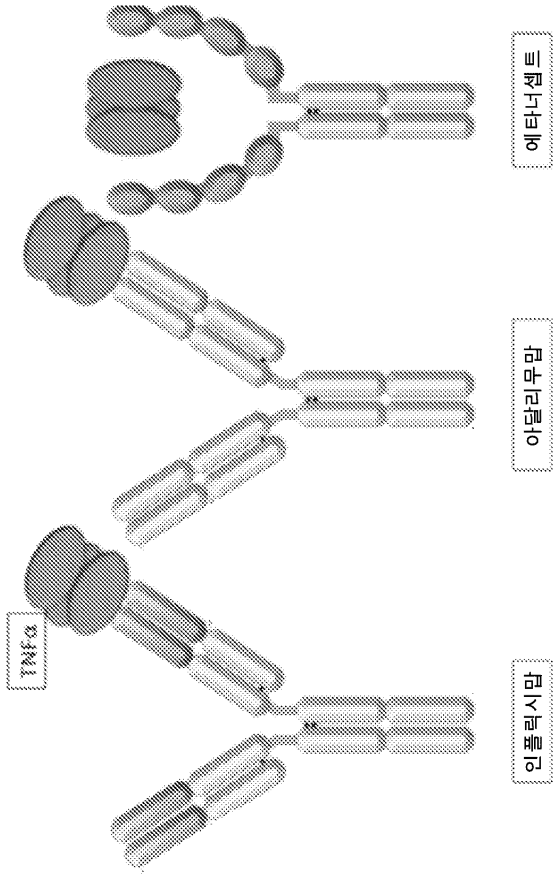
도면139d


FRB/FKBP
배수 반응
Hela
263-FKBP+LgTrip-FRB
FKBP-263+FRB-LgTrip
598-FKBP+LgTrip FRB
FKBP-598+LgTrip FRB
609-FKBP+FRB-LgTrip
FKBP-609+FRB-LgTrip
114-FKBP+LgBiT FRB
FKBP-114+LgBiT-FRB
10,000
1,000
100
10
1
0.1
100
10
1
0.1
0.01
배수 반응

도면139e


263
598
596
609
합성 펩타이드
생화학적 분석
Kd
Bmax
10^8 10^7 10^6 10^5 10^4 10^3 10^2 10^1 10^0
계산된 Km 또는 Bmax

도면140



도면141

	Trip (521)
LOD*	0.10 pM
LOQ	1.0 pM
ULOQ	17,500 pM

	Trip (521)
LOD*	0.10 pM
LOQ	0.80 pM
ULOQ	6876 pM

	Trip (521)
LOD*	0.10 pM
LOQ	0.3 pM
ULOQ	1319 pM

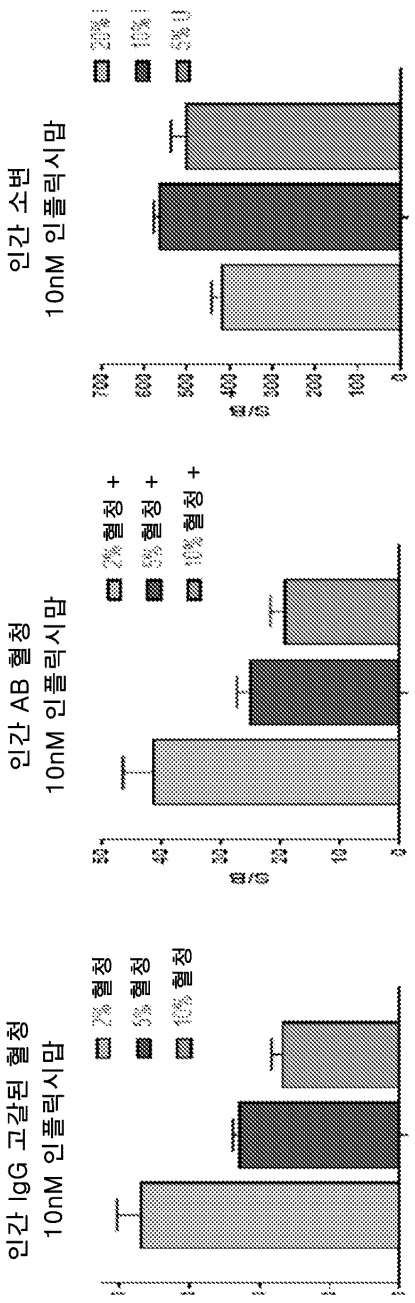
LOD = 평균$_{블랭크}$ + 2*SD$_{블랭크}$

LOQ = 평균$_{블랭크}$ + 10*SD$_{블랭크}$

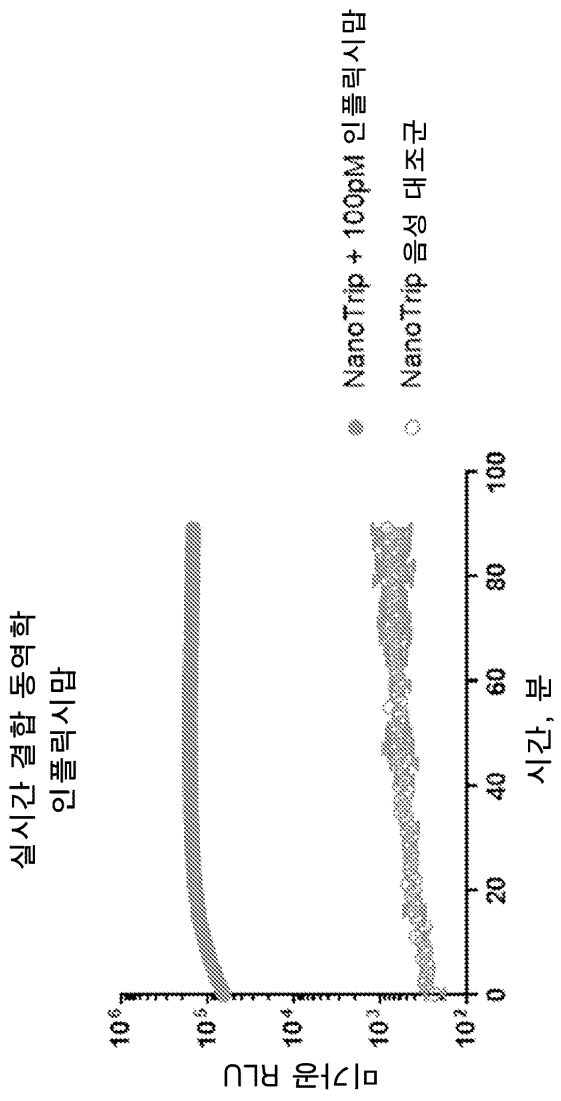
ULOQ = 평균$_{[선형 동적 범위 중 상위]}$ + 10*SD$_{[선형 동적 범위 중 상위]}$

이들 RLU 값은 그 다음 농도 값을 수득하기 위해 용량 반응 곡선으로부터 삽입됨

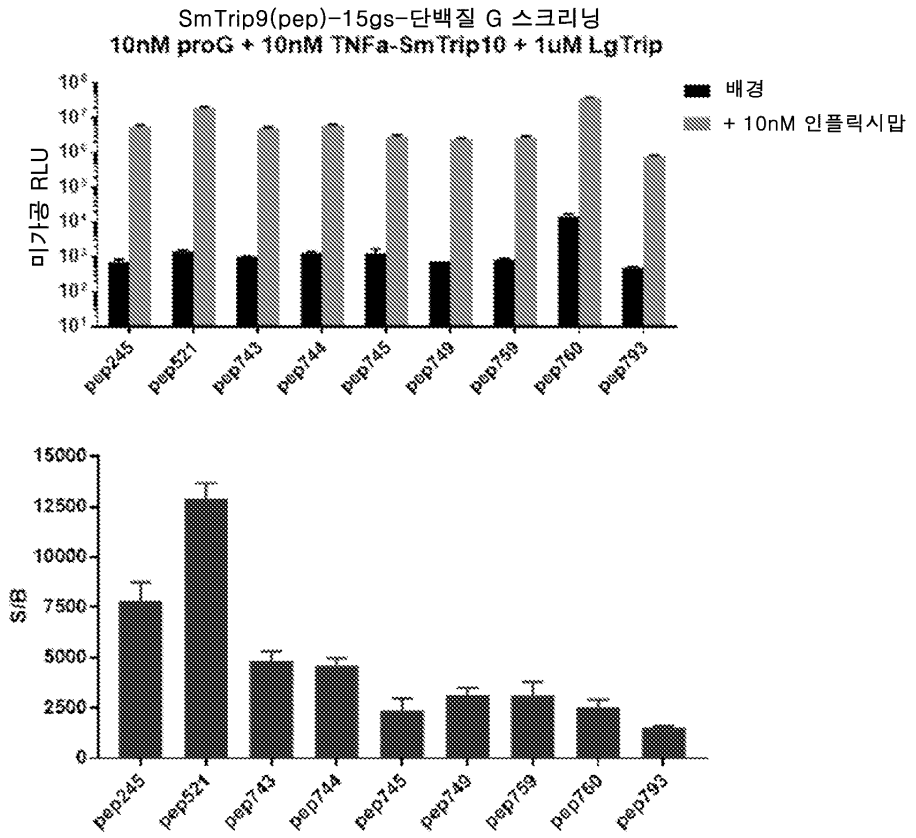
도면142


인간 IgG 고갈된 혈청
10nM 인플릭시맙
2% 혈청
5% 혈청
10% 혈청
인간 AB 혈청
10nM 인플릭시맙
2% 혈청 +
5% 혈청 +
10% 혈청 +
인간 소변
10nM 인플릭시맙

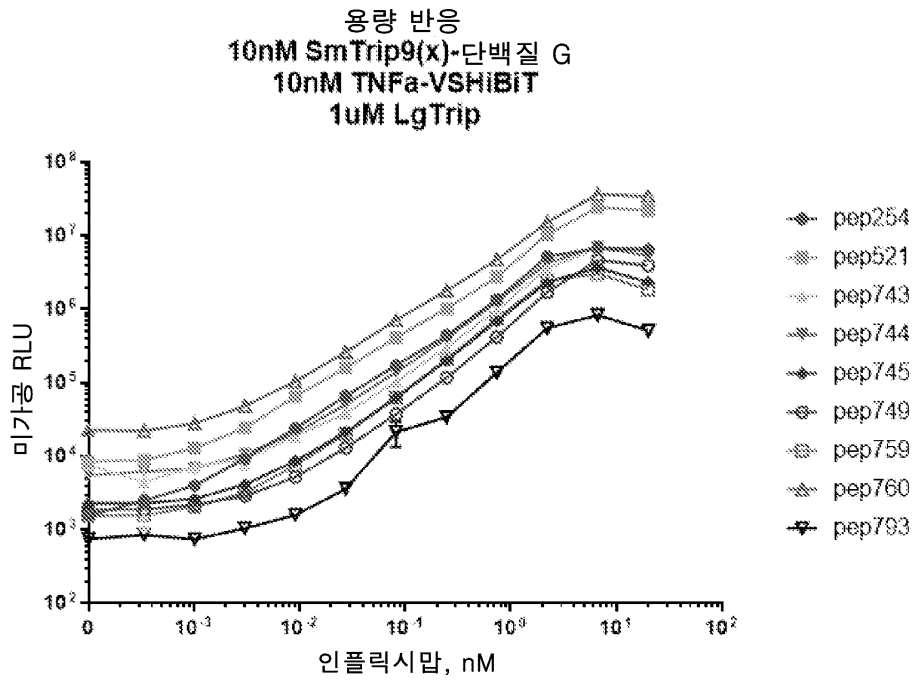
도면143


실시간 결합 동역학
인플루엔자 HA
NanoTrip + 100pM 인플루엔자 HA
NanoTrip 음성 대조군
미가공 RLU
시간, 분

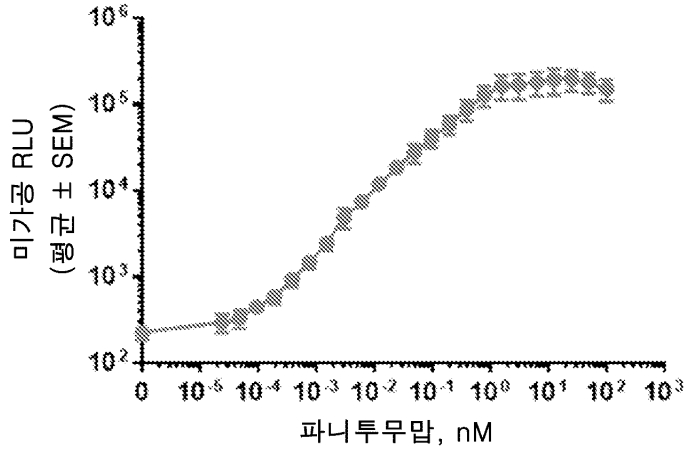
도면144


SmTrip9(pep)-15gs-단백질 G 스크리닝
10nM proG + 10nM TNFa-SmTrip10 + 1uM LgTrip
미가공 RLU
배경
+ 10nM 인플릭시맙
pep245
pep521
pep743
pep744
pep745
pep749
pep759
pep760
pep793
S/B
15000
12500
10000
7500
5000
2500
0

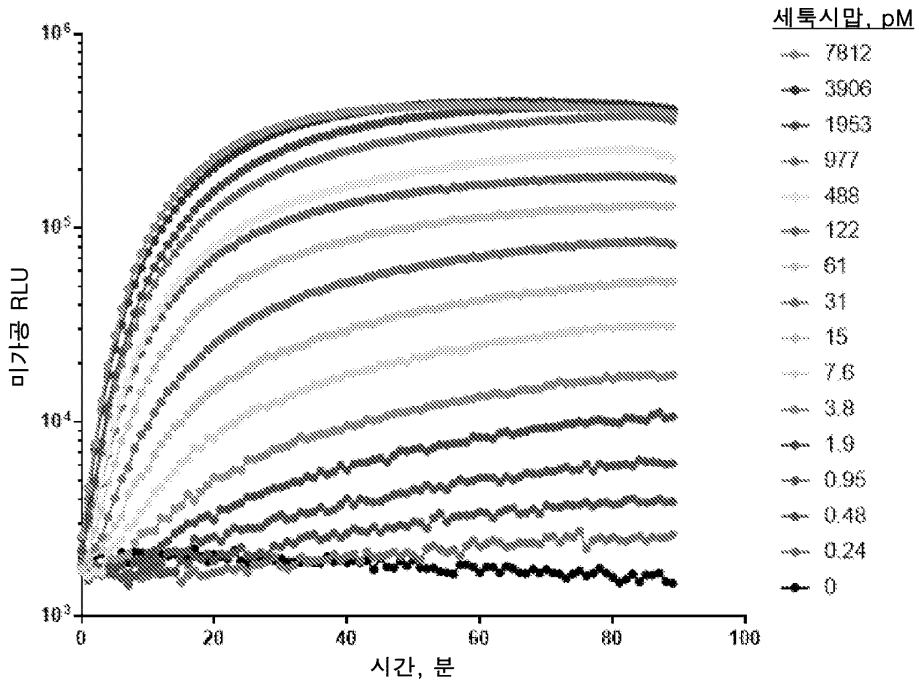
도면145


용량 반응
10nM SmTrip9(x)-단백질 G
10nM TNFa-VSHiBiT
1uM LgTrip
미가공 RLU
인플릭시맙, nM
pep254
pep521
pep743
pep744
pep745
pep749
pep759
pep760
pep793

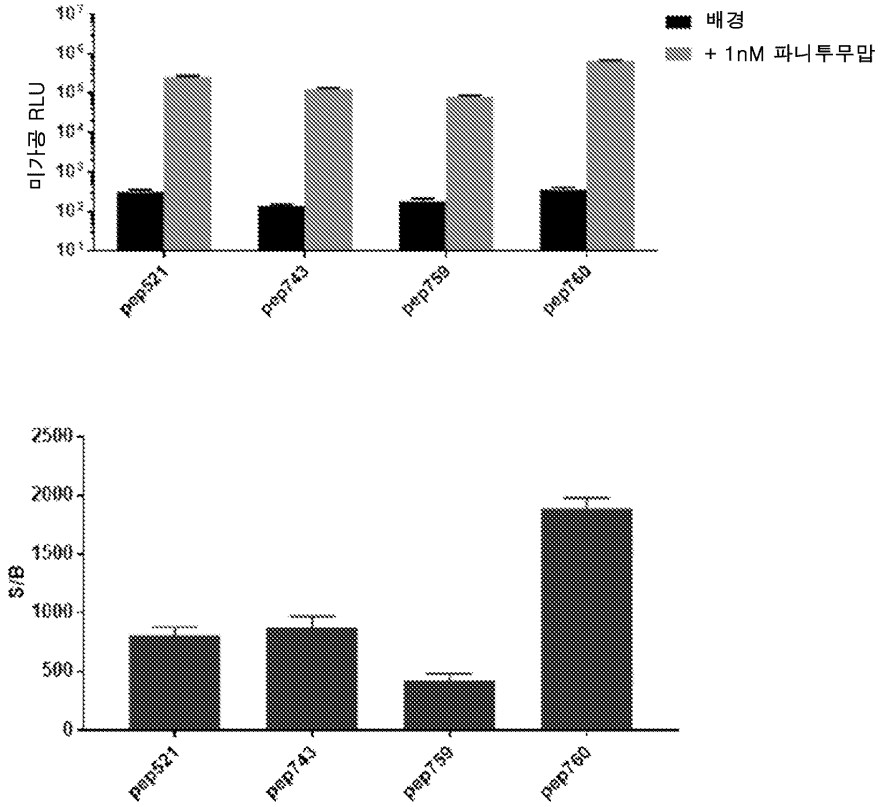
도면146


미가공 RLU
(평균 ± SEM)
파니투무맙, nM

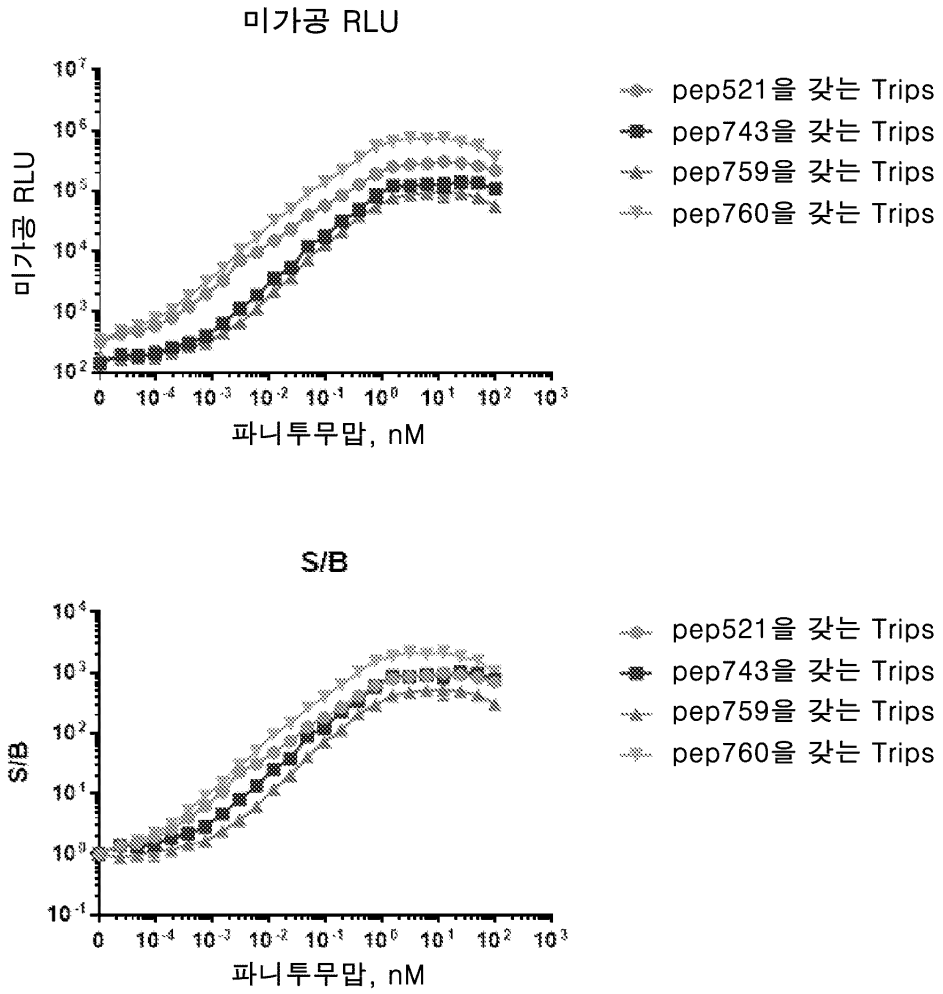
도면147


미가공 RLU
시간, 분
세툭시맙, pM
7812
3906
1953
977
488
122
61
31
15
7.6
3.8
1.9
0.96
0.48
0.24
0

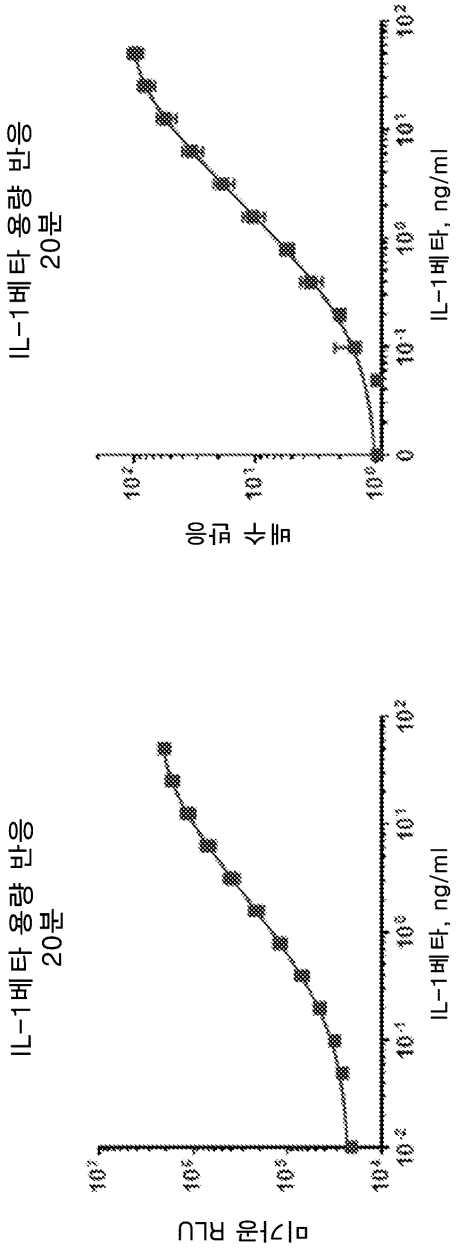
도면148


배경
+ 1nM 파니투무맙
미가공 RLU
pep521
pep743
pep759
pep760
S/B
2500
2000
1500
1000
500
0

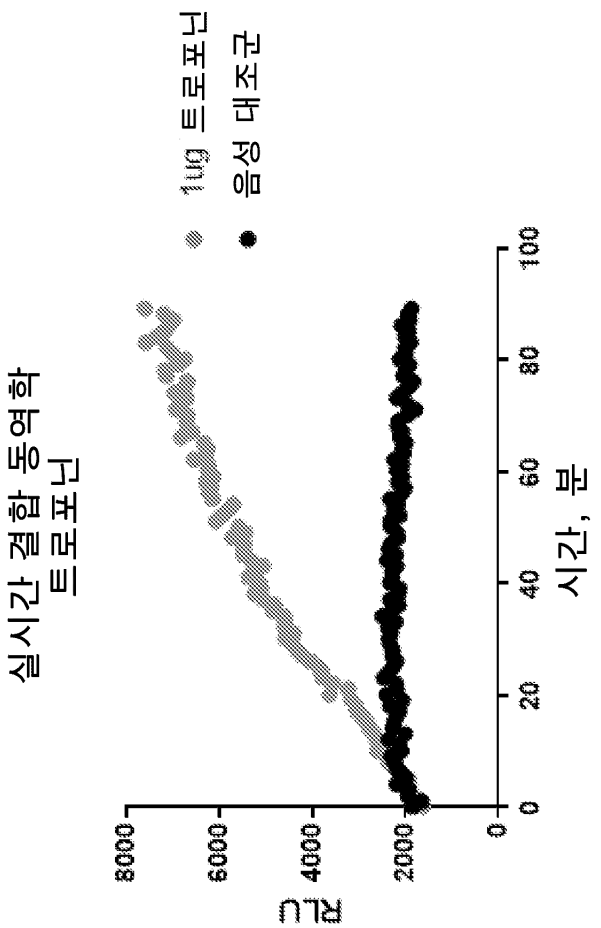
도면149


미가공 RLU
미가공 RLU
파니투무맙, nM
pep521을 갖는 Trips
pep743을 갖는 Trips
pep759을 갖는 Trips
pep760을 갖는 Trips
S/B
S/B
파니투무맙, nM
pep521을 갖는 Trips
pep743을 갖는 Trips
pep759을 갖는 Trips
pep760을 갖는 Trips

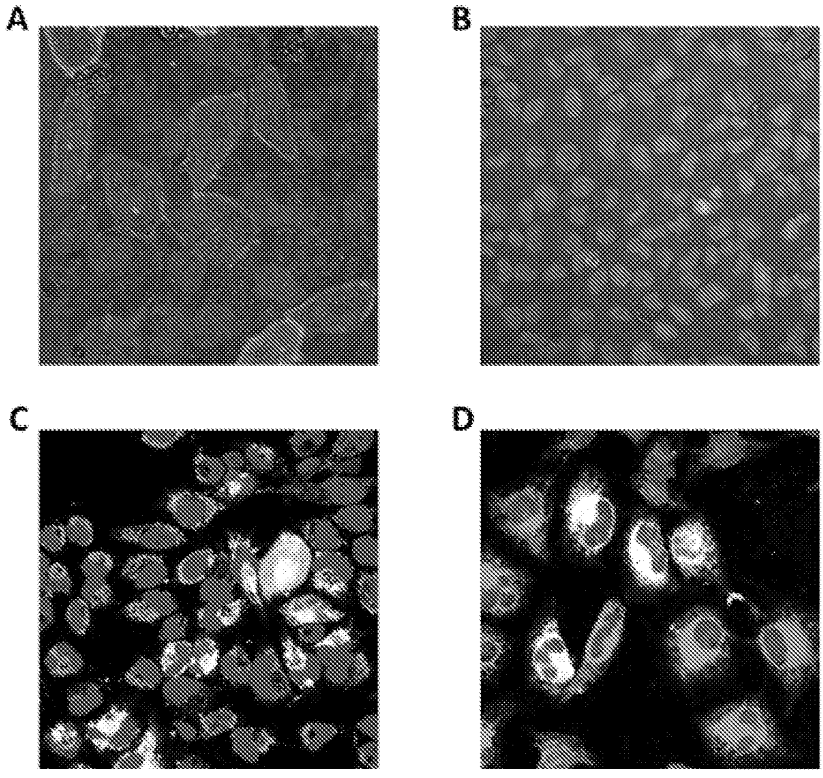
도면150


IL-1베타 용량 반응
20플
IL-1베타, ng/ml
RLU 평균
IL-1베타 용량 반응
20플
IL-1베타, ng/ml
RLU 평균

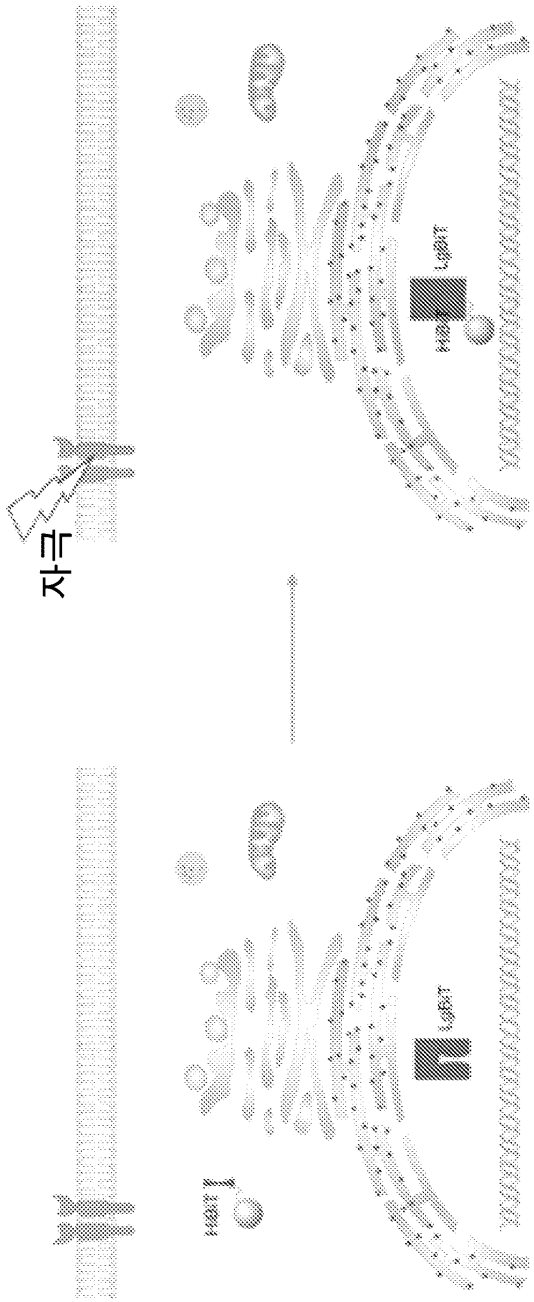
도면151


실시간 결합 동역학
트로포닌
1ug 트로포닌
음성 대조군
RLU
8000
6000
4000
2000
0
0
20
40
60
80
100
시간, 분

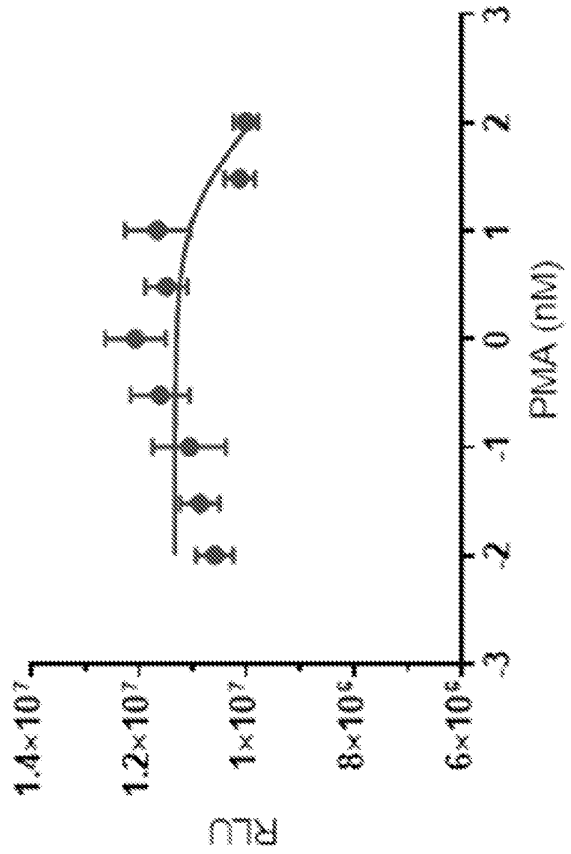
도면152


A
B
C
D

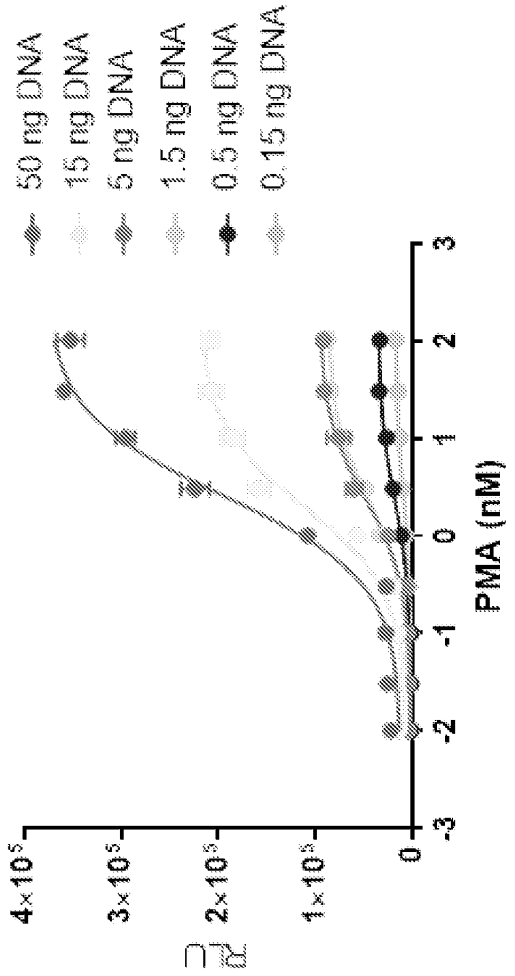
도면153



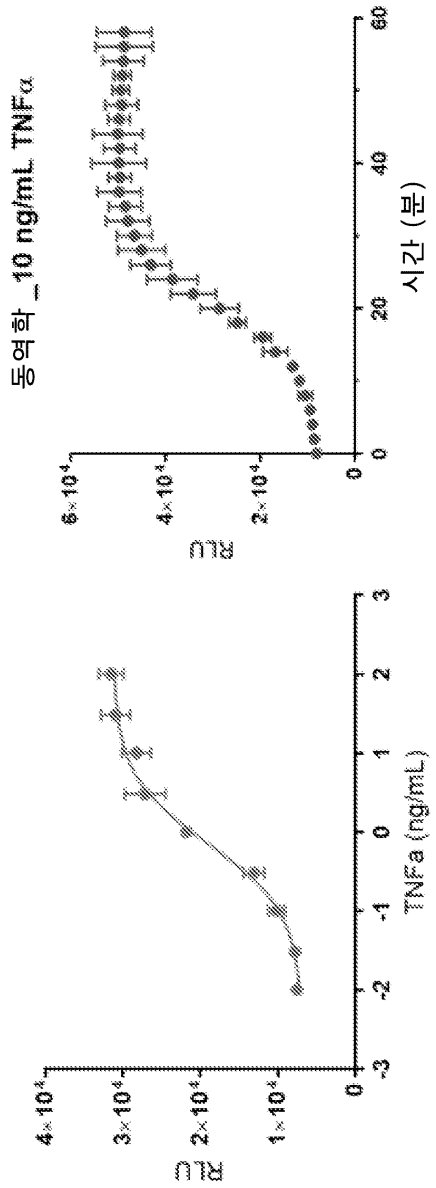
도면154



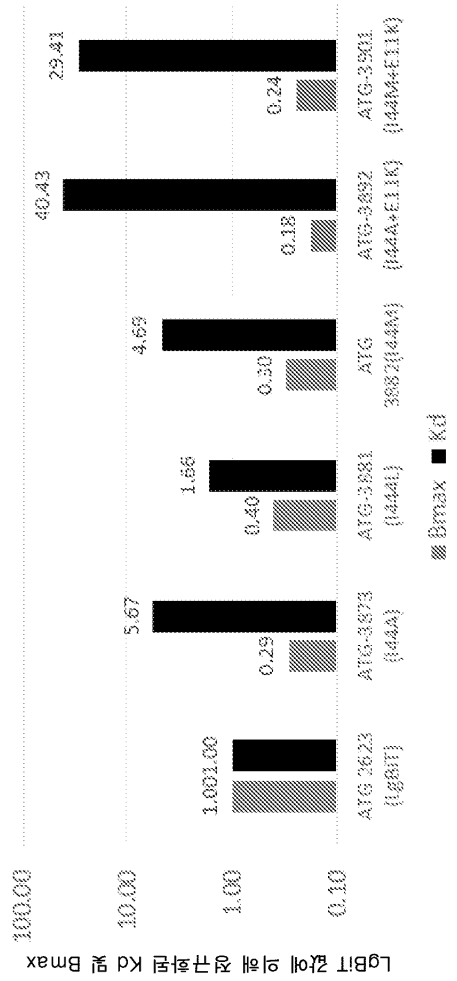
도면155


50 ng DNA
15 ng DNA
5 ng DNA
1.5 ng DNA
0.5 ng DNA
0.15 ng DNA
RLU
4×10^5
3×10^5
2×10^5
1×10^5
0
-3
-2
-1
0
1
2
3
PMA (nM)

도면156



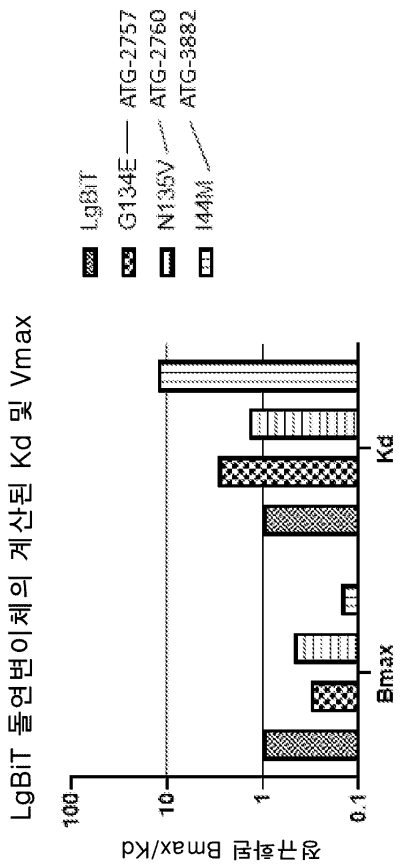
도면157a


LgBit 값에 의해 정규화된 Kd 및 Bmax
100.00
10.00
1.00
0.10
Bmax
Kd
ATG-3623 (1gBiT)
1.00
1.00
ATG-3873 (t444)
5.67
0.29
ATG-3881 (t444L)
1.66
0.40
ATG 3882(t444K)
4.69
0.30
ATG-3892 (t444+E11K)
40.43
0.18
ATG-3901 (t444K+E11K)
29.41
0.24

도면157b

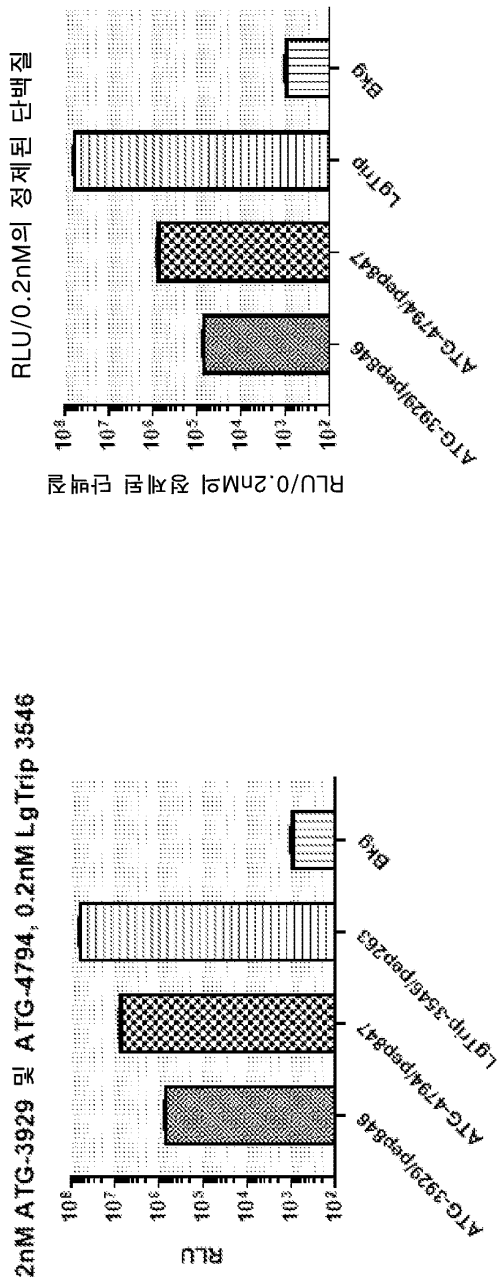
클론	돌연변이		Kd (정규화됨)	Bmax (정규화됨)
LgBiT		1	1	
ATG-2724	I44M	3	0.57	
ATG-3901	**I44M+E11K**	**16**	**0.53**	
ATG-3945	I44M+E11K+G134D+N135V	44	0.23	
ATG-3984	**I44M+E11K+G134D+N135V+L150S**	**1958**	**0.12**	
ATG-4147	**I44M+E11K+L150S**	**613**	**0.26**	
ATG-4166	**I44M+E11K+N135V+L150S**	**1296**	**0.12**	

도면158



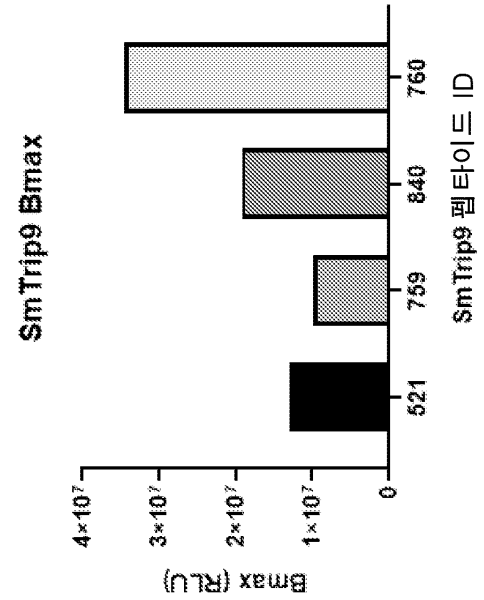
	LgBiT	G134E	N135V	I44M
Bmax	1.0	0.3	0.5	0.2
Kd	1.0	2.9	1.4	12.6

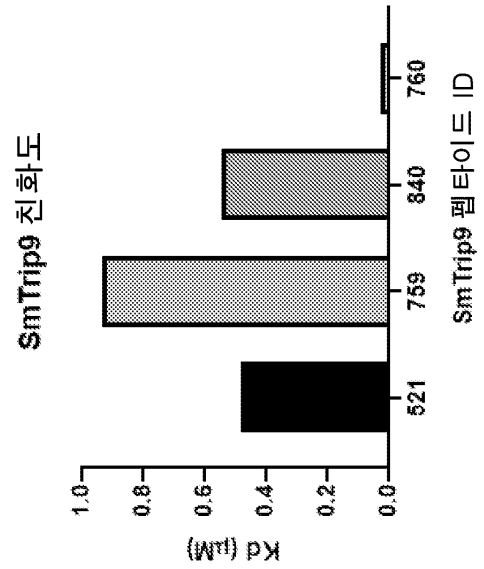
도면159



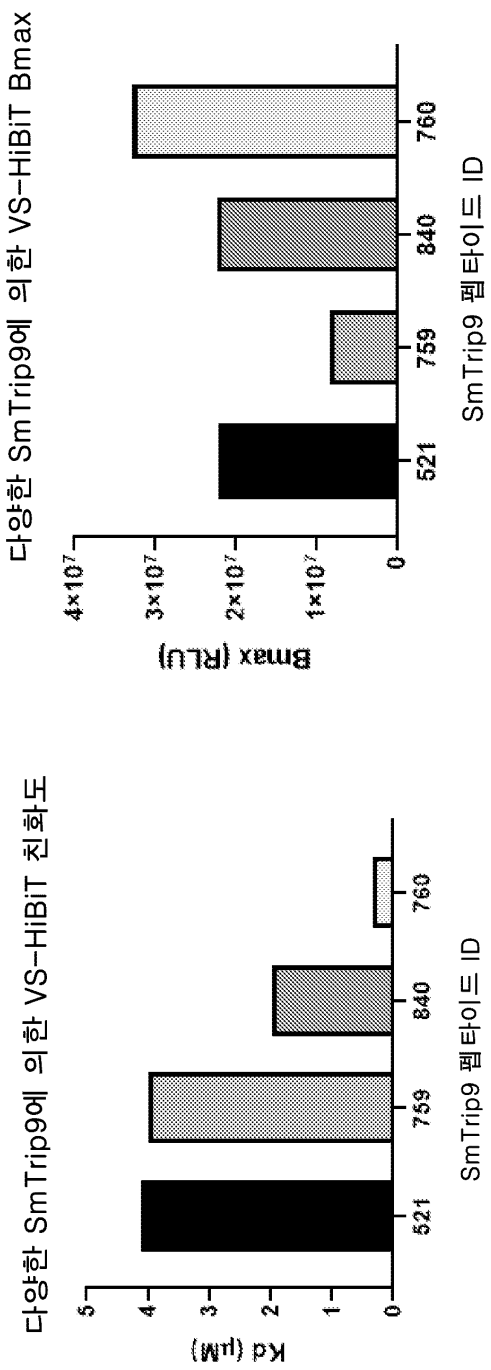
샘플 ID	샘플 ID	펩타이드 순도
ATG-3929	LgTrip 3546이 가닥 6,7,8을 제거함	
ATG-4794	LgTrip 3546이 가닥 5,6,7,8을 제거함	
ATG-3546	LgTrip	
pep846	합성 가닥 6-10	71%
pep847	합성 가닥 5-10	>95%
pep263	합성 펩타이드 가닥 9+10	>95%

도면160

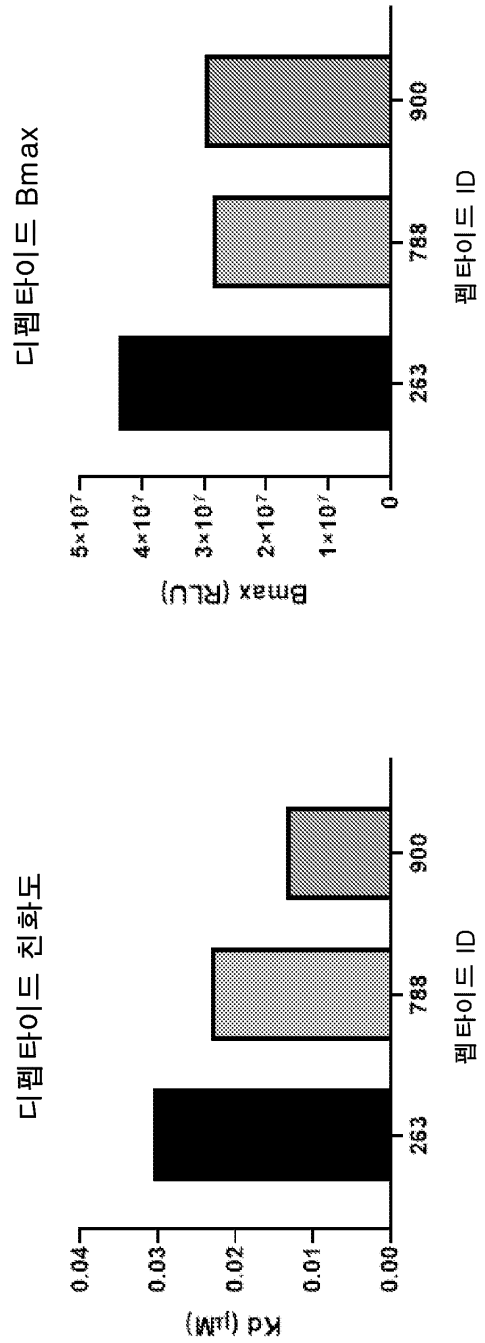

SmTrip9 Bmax
Bmax (RLU)
4×10⁷
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
521
759
840
760
SmTrip9 펩타이드 ID


SmTrip9 친화도
Kd (μM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
521
759
840
760
SmTrip9 펩타이드 ID

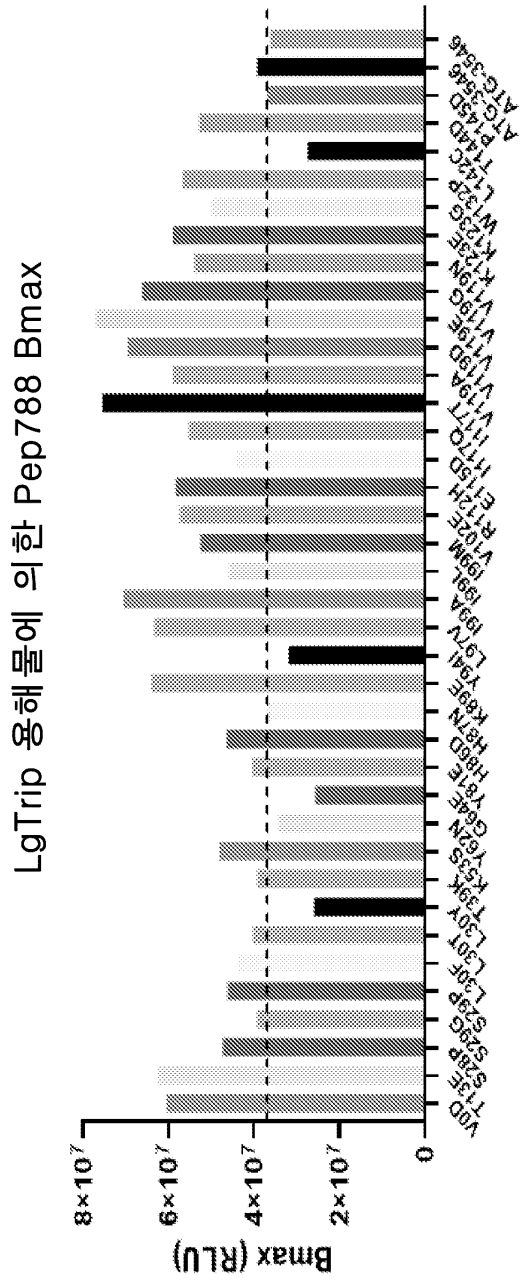
도면161


다양한 SmTrip9에 의한 VS-HiBiT Bmax
Bmax (RLU)
4×10^7
3×10^7
2×10^7
1×10^7
0
521
759
840
760
SmTrip9 펩타이드 ID
다양한 SmTrip9에 의한 VS-HiBiT 친화도
Kd (μM)
5
4
3
2
1
0
521
759
840
760
SmTrip9 펩타이드 ID

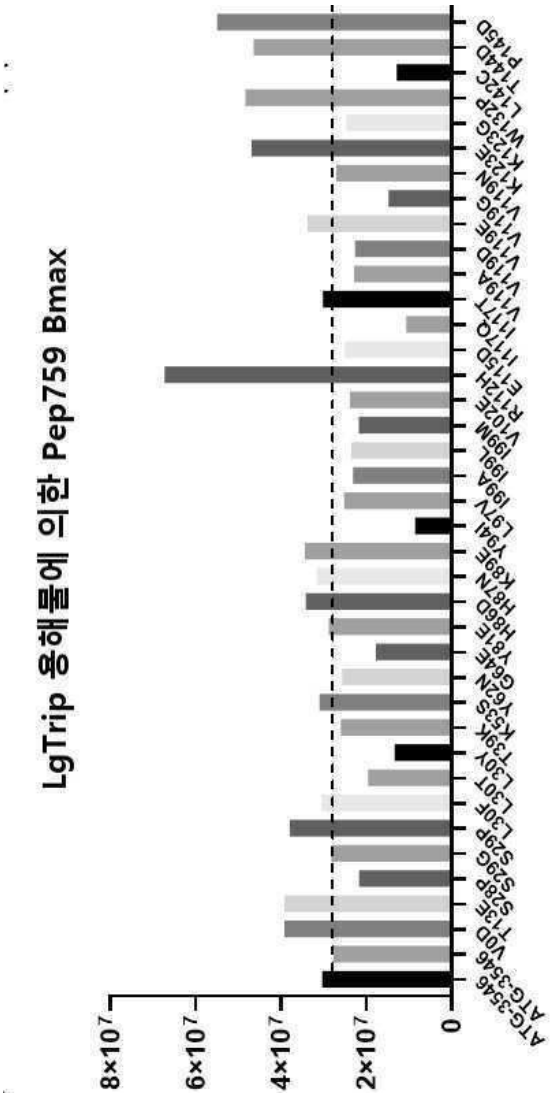
도면162


디펩타이드 Bmax
Bmax (RLU)
5×10⁷
4×10⁷
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
263
788
900
펩타이드 ID
디펩타이드 친화도
Kd (μM)
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
263
788
900
펩타이드 ID

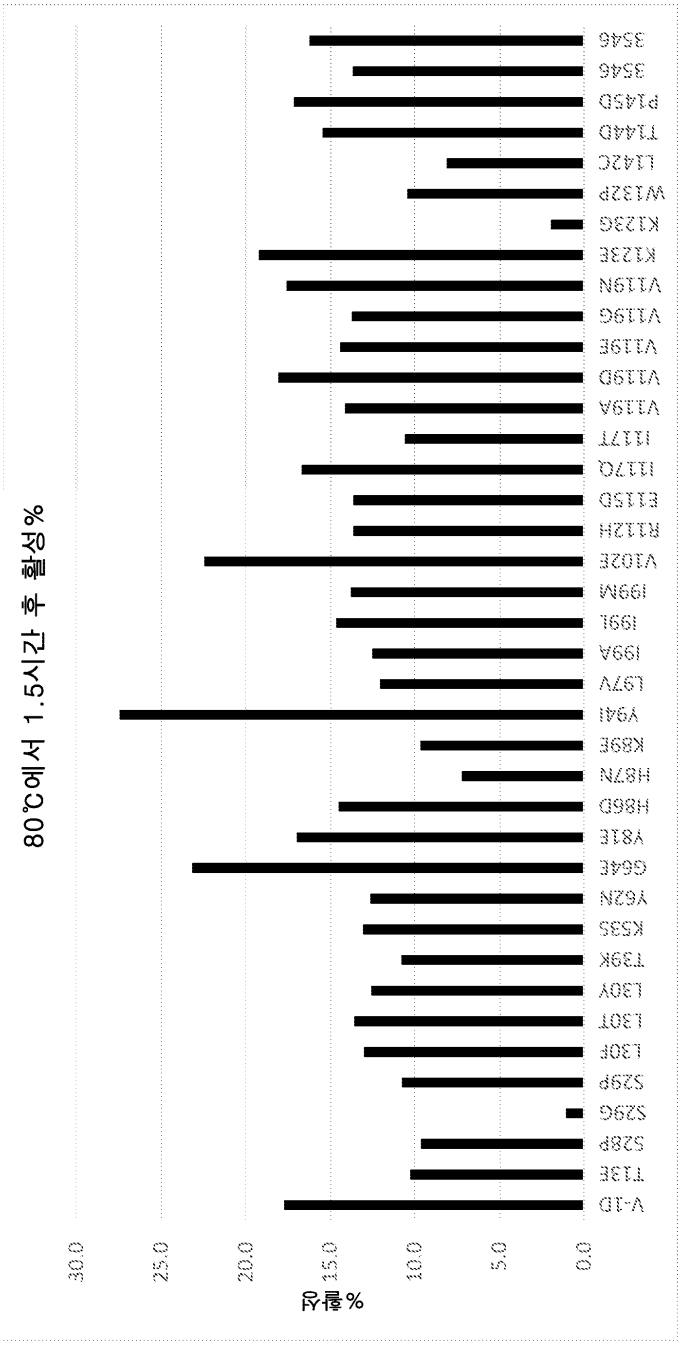
도면163


LgTrip 용해물에 의한 Pep788 Bmax
Bmax (RLU)
8×10^7
6×10^7
4×10^7
2×10^7
0
VDD
T195E
S248P
S249G
S249P
L30F
L30T
L30Y
T39K
K53S
V62N
G64E
V81E
H86D
H87N
K89E
Y94I
L97V
I99A
I99L
I99M
V102E
R112H
C115D
H117Q
V117T
V119A
V119D
V119E
V119G
V119N
K123E
W123G
L132P
T142C
P143D
A145D
A145G
A145S

도면164

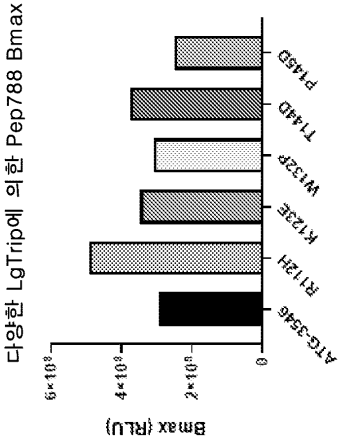

LgTrip 용해물에 의한 Pep759 Bmax
8×10^7
6×10^7
4×10^7
2×10^7
0
ATG-3546
V0D
T13E
S26P
S29G
S29P
L30F
L30T
L30Y
T39K
K53S
V62N
G64E
Y81E
H86D
H87N
K89E
Y94I
L97V
I99A
I99L
I99M
V102E
R112H
E115D
I117Q
I117T
V119A
V119D
V119E
V119G
K119N
K123E
K132G
W132P
L142C
T144D
P145D

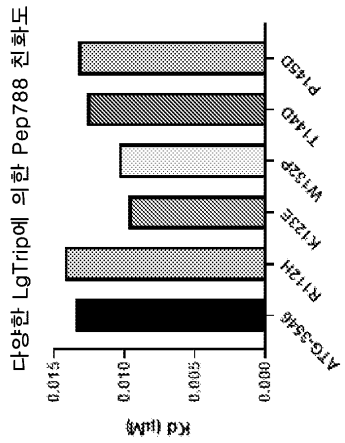
도면165


80℃에서 1.5시간 후 활성%
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
활성%
V-1D
T13E
S28P
S29G
S29P
L30F
L30T
L30V
T39K
K53S
Y62N
G64E
Y81E
H86D
H87N
K89E
Y94I
L97V
I99A
I99L
I99M
V102E
R112H
E115D
I117Q
I117T
V119A
V119D
V119E
V119G
V119N
K123E
K123G
W132P
L142C
T144D
P145D
354G
354G

도면166

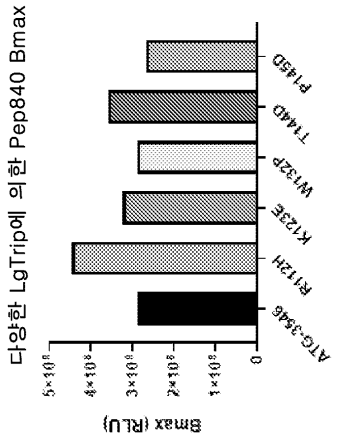
ATG #	3546과 비교되는 돌연변이
3546	없음
5037	R112H
5038	K123E
5039	W133P
5040	T144D
5041	P145D

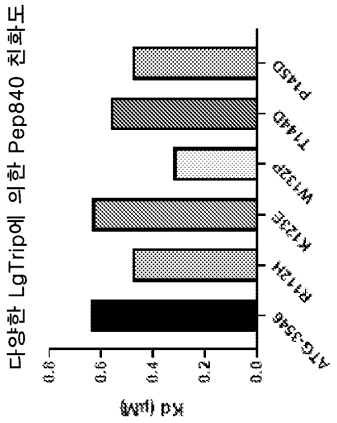




도면167

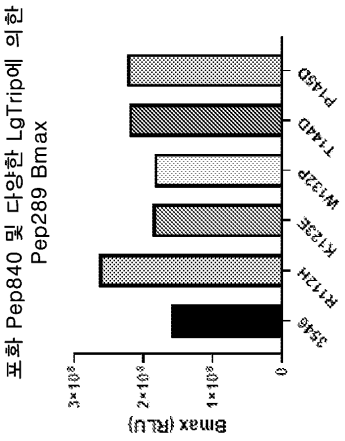
ATG #	3546과 비교되는 돌연변이
3546	없음
5037	R112H
5038	K123E
5039	W132P
5040	T144D
5041	P145D

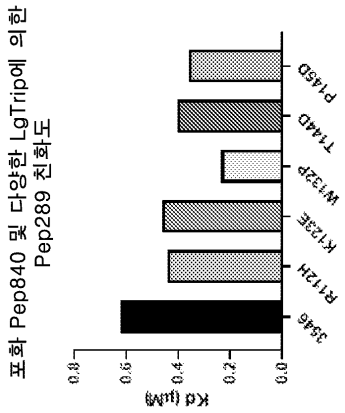




도면168

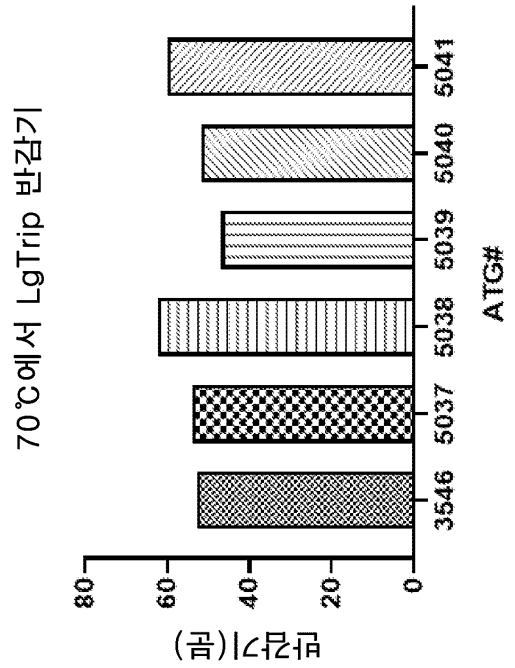
ATG #	3546과 비교되는 돌연변이
3546	없음
5037	R112H
5038	K123E
5039	W132P
5040	T144D
5041	P145D



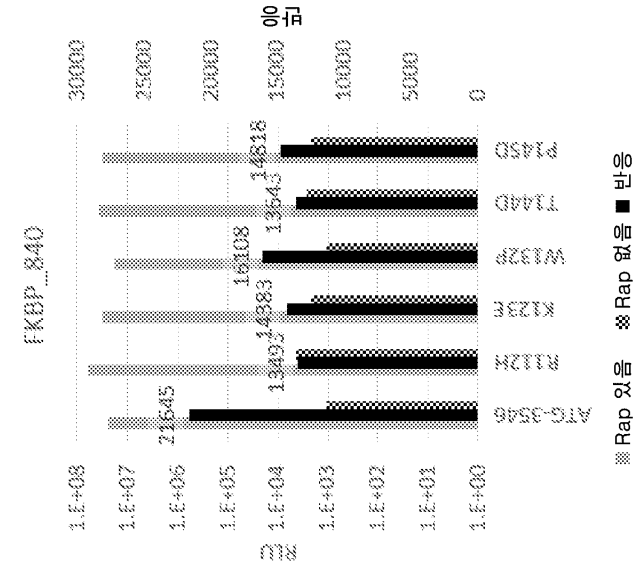


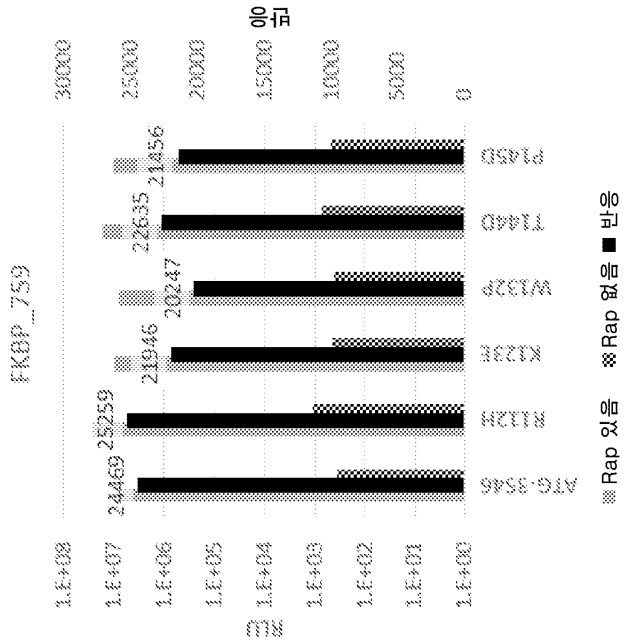
도면169

ATG #	3546과 비교되는 돌연변이
3546	없음
5037	R112H K123E
5038	
5039	W132P
5040	T144D
5041	P145D

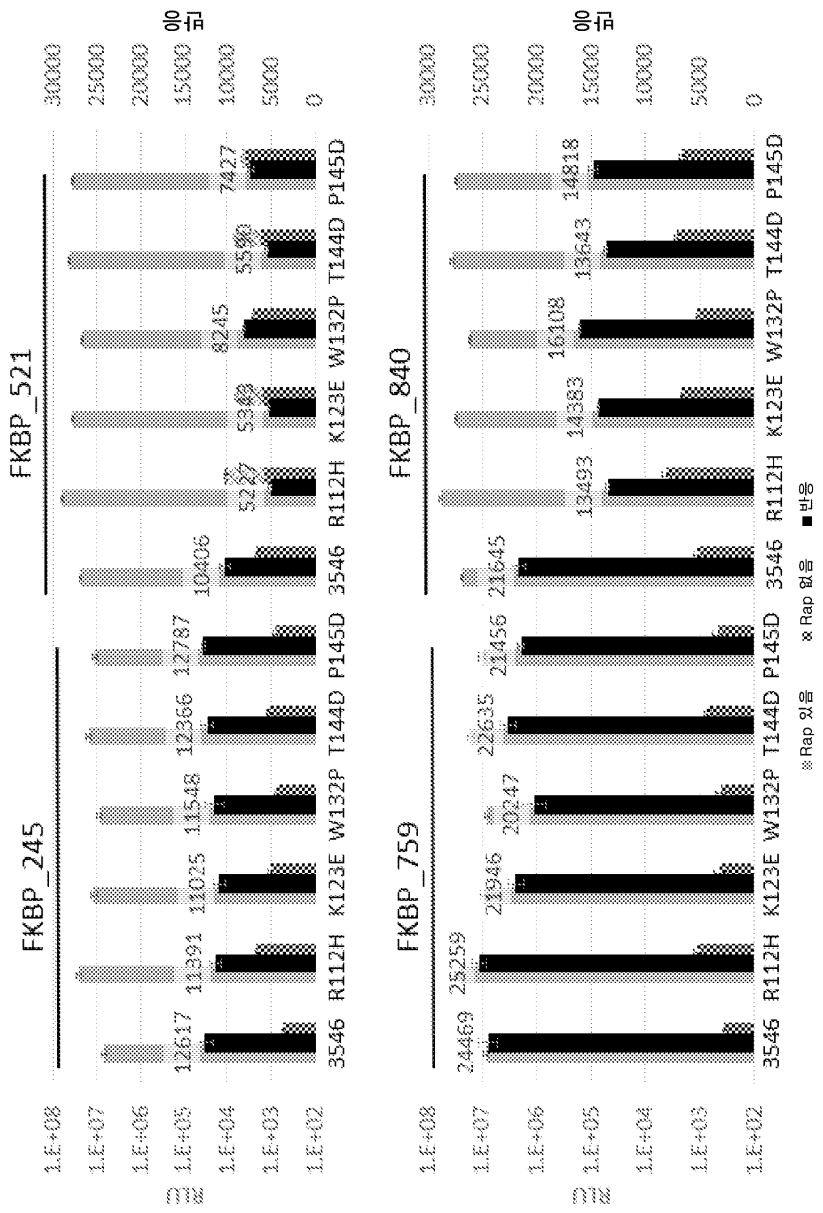


도면170

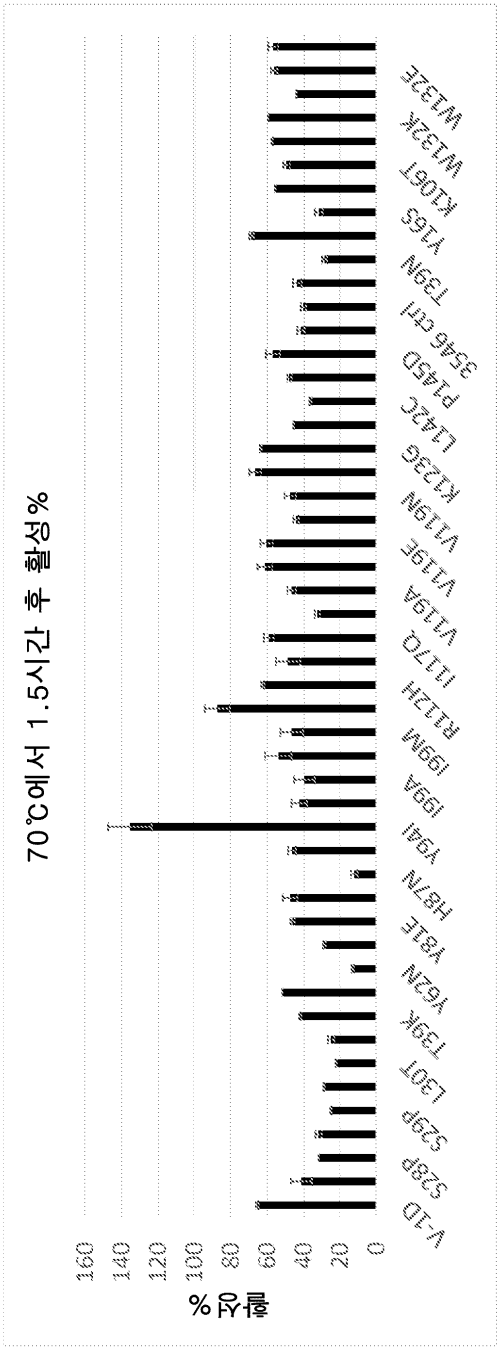

FKBP_840
응답
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
14818
13343
16108
14383
13093
21645
P145D
T144D
W132F
K123E
R112H
ATG-3546
Rap 있음
Rap 없음
반응
1.E+08
1.E+07
1.E+06
1.E+05
1.E+04
1.E+03
1.E+02
1.E+01
1.E+00
RU


FKBP_759
응답
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
21456
22635
20247
21946
25259
24469
P145D
T144D
W132F
K123E
R112H
ATG-3546
Rap 있음
Rap 없음
반응
1.E+08
1.E+07
1.E+06
1.E+05
1.E+04
1.E+03
1.E+02
1.E+01
1.E+00
RU

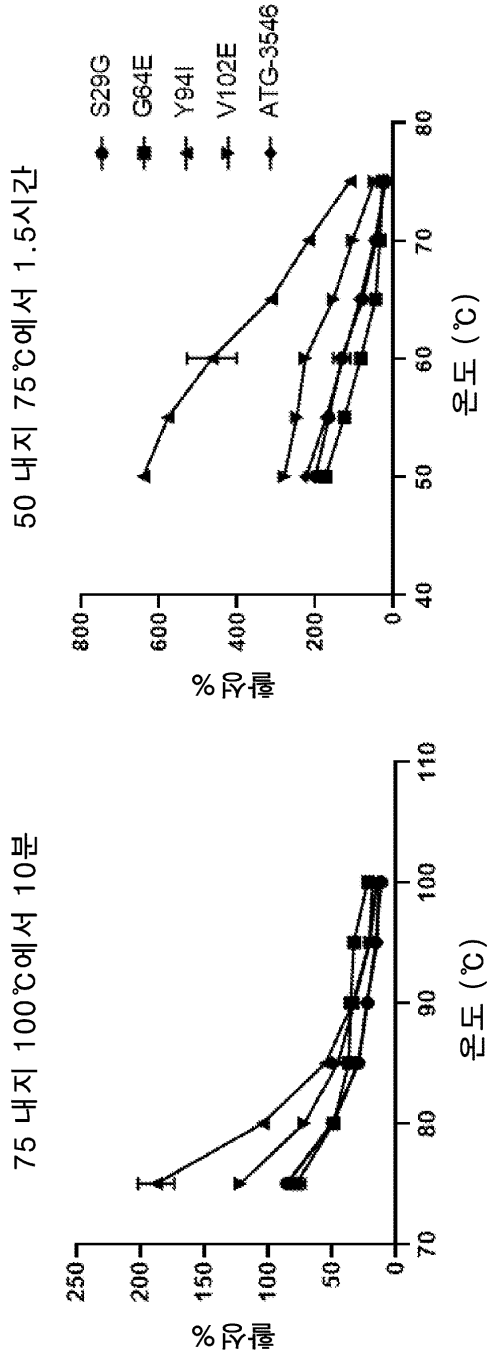
도면171


FKBP_245
FKBP_521
FKBP_759
FKBP_840
응규
3546 R112H K123E W132P T144D P145D
※Rap 있음
※Rap 없음
■반응

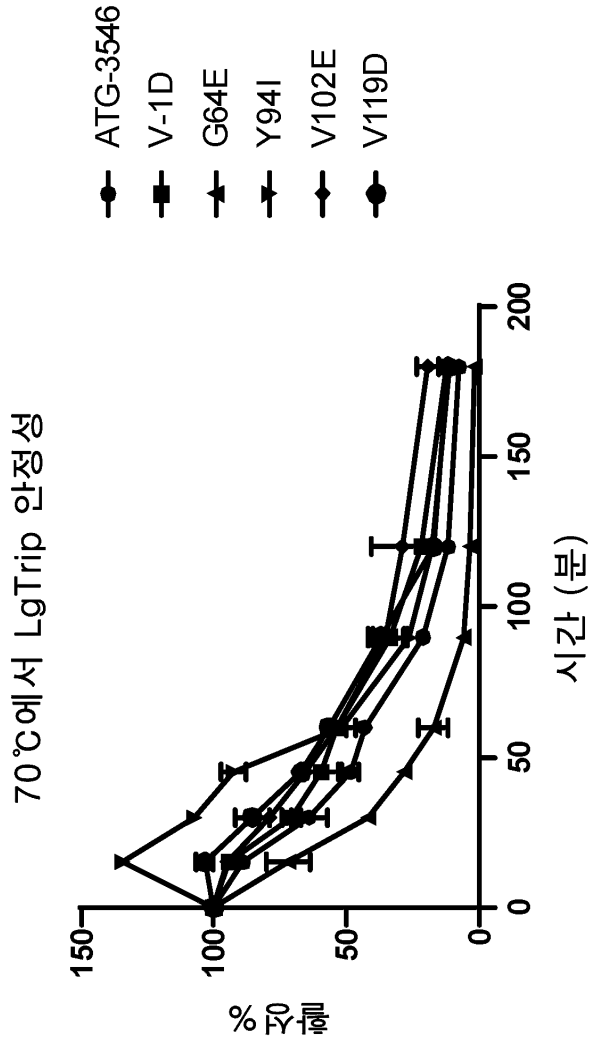
도면172


70℃에서 1.5시간 후 활성%
활성%
160
140
120
100
80
60
40
20
0
V-1D
S28P
S29P
L30T
T39K
V62N
V81E
H87N
V9Ai
I99A
I99M
R112H
I117Q
V119A
V119E
V119N
K123G
L142E
P145D
35Δ6 ctrl
T39N
Y46S
K106T
W132K
W132E

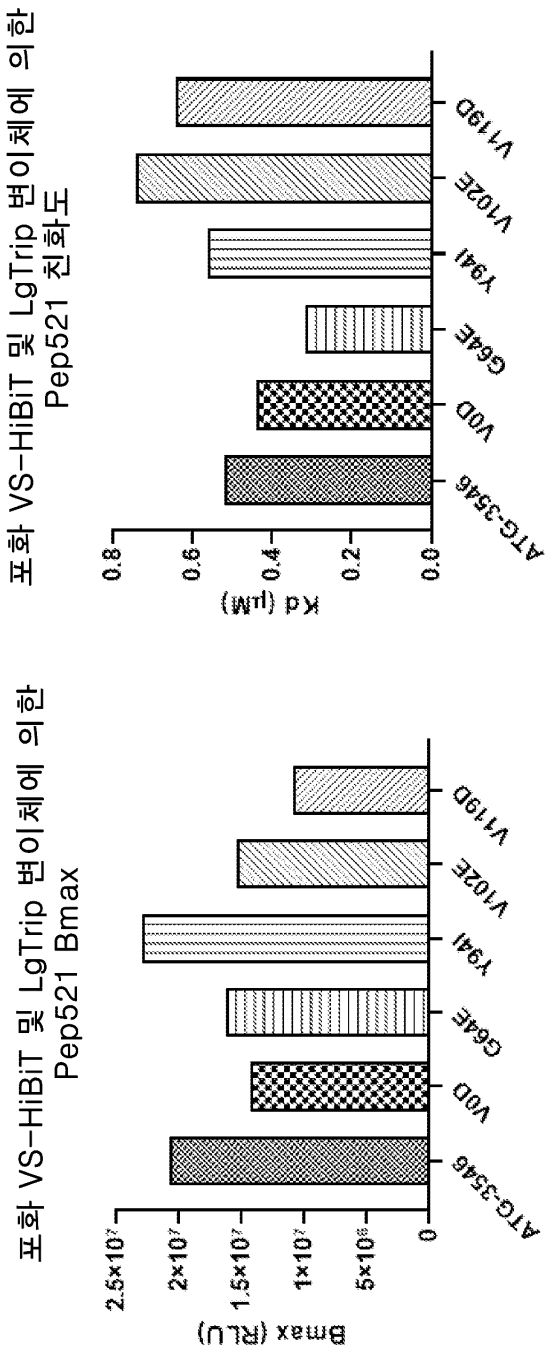
도면173


50 내지 75℃에서 1.5시간
S29G
G64E
Y94I
V102E
ATG-3546
활성%
온도 (℃)
75 내지 100℃에서 10분
활성%
온도 (℃)

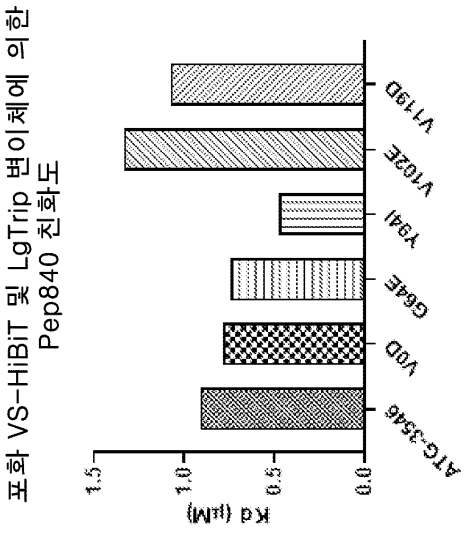
도면174

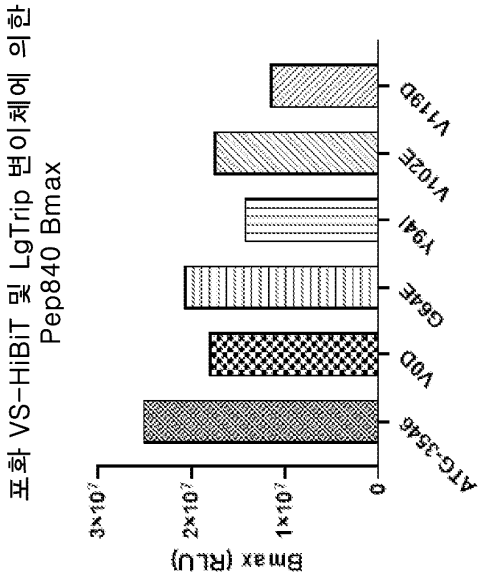

ATG-3546
V-1D
G64E
Y94I
V102E
V119D
70℃에서 LgTrip 안정성
활성%
150
100
50
0
0
50
100
150
200
시간 (분)

도면175

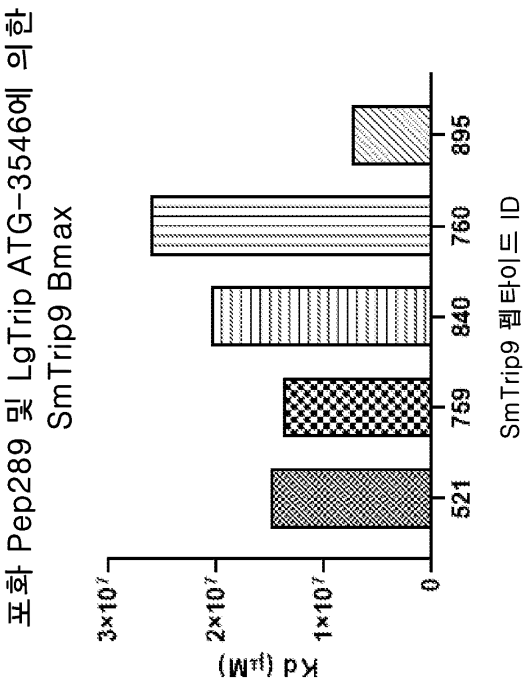

포화 VS-HiBiT 및 LgTrip 변이체에 의한
Pep521 친화도
Kd (μM)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
ATG-3546
V0D
G64E
Y94I
V102E
V119D
포화 VS-HiBiT 및 LgTrip 변이체에 의한
Pep521 Bmax
Bmax (RLU)
0
5×10⁶
1×10⁷
1.5×10⁷
2×10⁷
2.5×10⁷
ATG-3546
V0D
G64E
Y94I
V102E
V119D

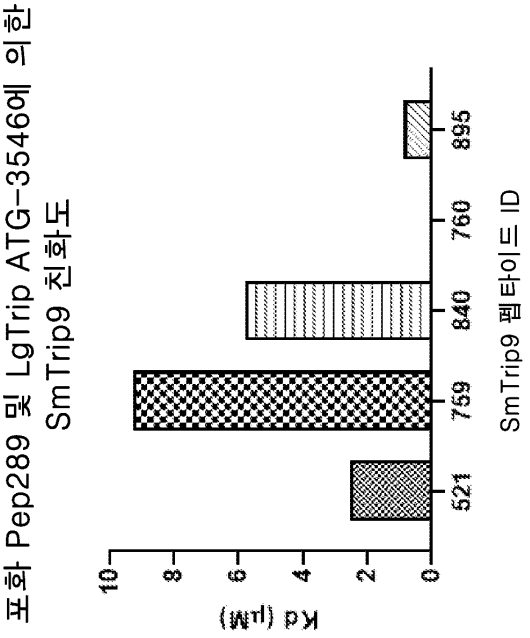
도면176


포화 VS-HiBiT 및 LgTrip 변이체에 의한
Pep840 친화도
Kd (μM)
1.5
1.0
0.5
0.0
ATG-3546
V0D
G64E
Y94I
V102E
V119D

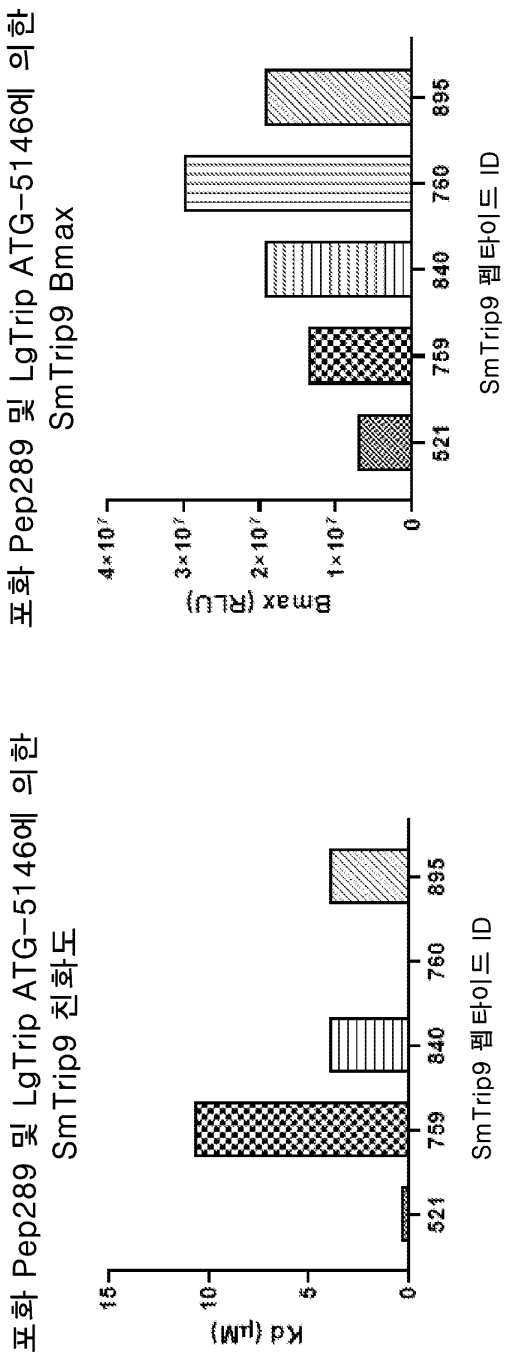

포화 VS-HiBiT 및 LgTrip 변이체에 의한
Pep840 Bmax
Bmax (RLU)
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
ATG-3546
V0D
G64E
Y94I
V102E
V119D

도면177


포화 Pep289 및 LgTrip ATG-3546에 의한
SmTrip9 Bmax
Kd (μM)
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
521
759
840
760
895
SmTrip9 펩타이드 ID

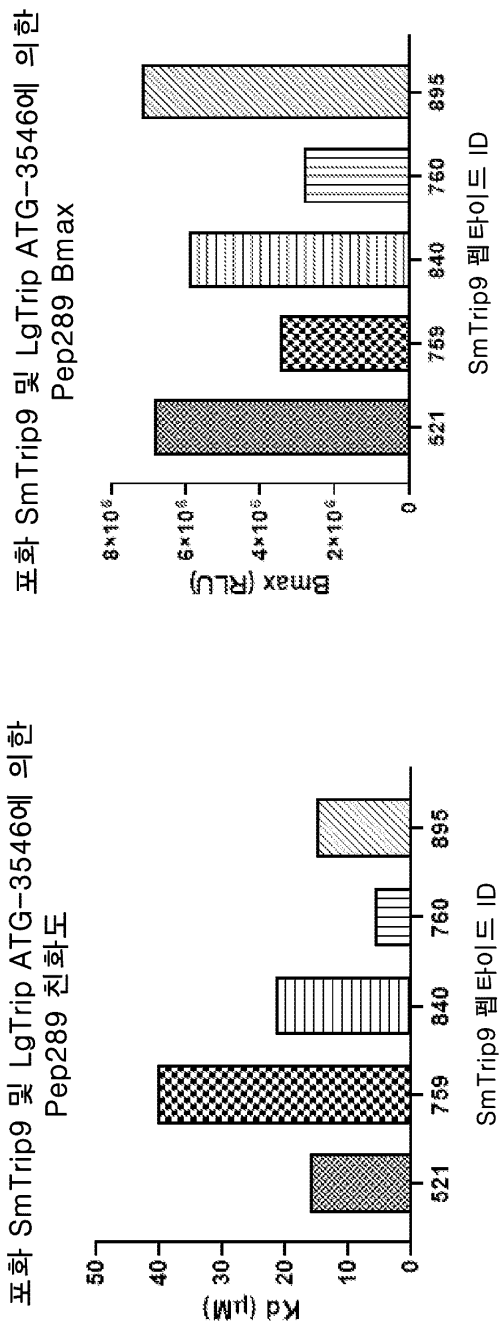

포화 Pep289 및 LgTrip ATG-3546에 의한
SmTrip9 친화도
Kd (μM)
10
8
6
4
2
0
521
759
840
760
895
SmTrip9 펩타이드 ID

도면178

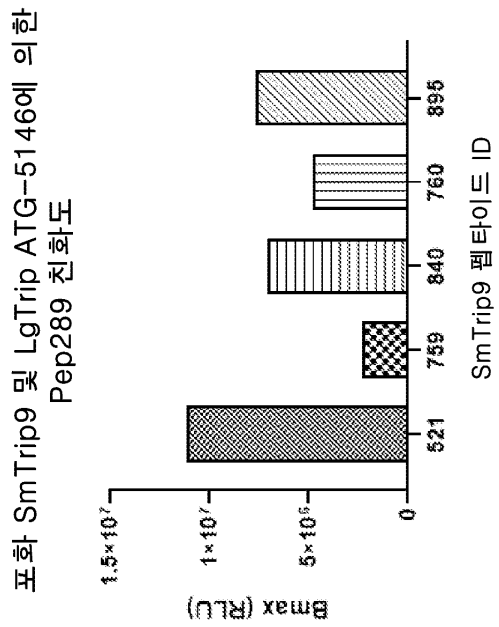

포화 Pep289 및 LgTrip ATG-5146에 의한
SmTrip9 친화도
Kd (μM)
15
10
5
0
521
759
840
760
895
SmTrip9 펩타이드 ID

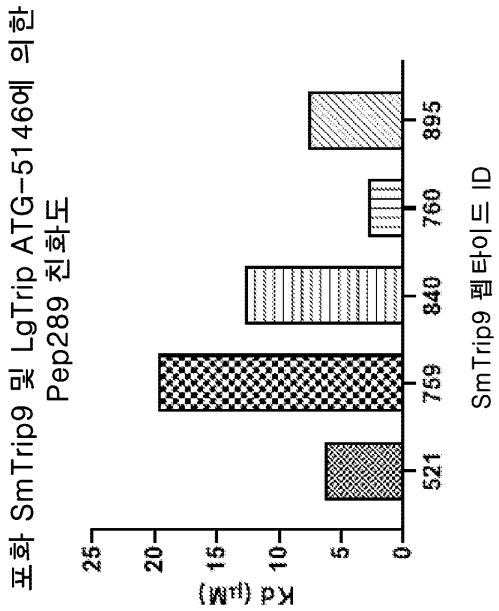
포화 Pep289 및 LgTrip ATG-5146에 의한
SmTrip9 Bmax
Bmax (RLU)
4×10⁷
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
521
759
840
760
895
SmTrip9 펩타이드 ID

도면179

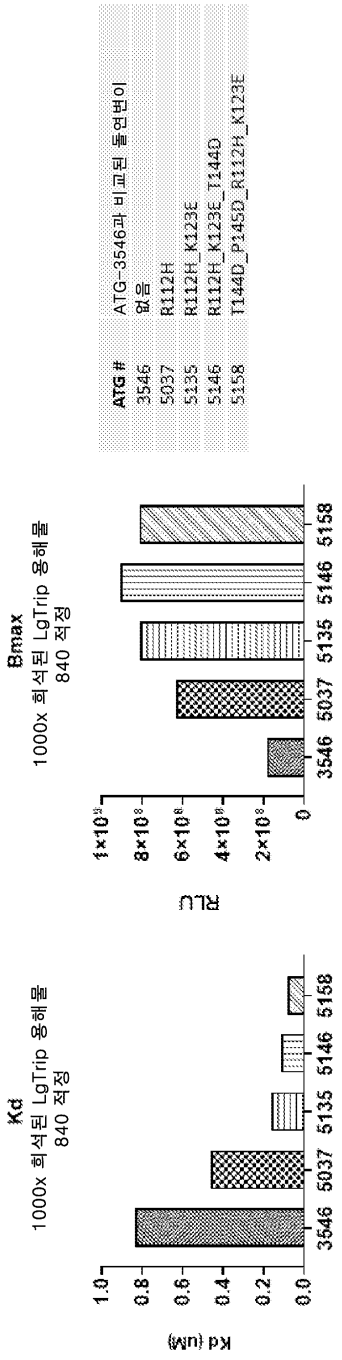

포화 SmTrip9 및 LgTrip ATG-3546에 의한
Pep289 Bmax
Bmax (RLU)
8×10^6
6×10^6
4×10^6
2×10^6
0
521
759
840
760
895
SmTrip9 펩타이드 ID
포화 SmTrip9 및 LgTrip ATG-3546에 의한
Pep289 친화도
Kd (μM)
50
40
30
20
10
0
521
759
840
760
895
SmTrip9 펩타이드 ID

도면180


포화 SmTrip9 및 LgTrip ATG-5146에 의한
Pep289 친화도
Bmax (RLU)
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
521
759
840
760
895
SmTrip9 펩타이드 ID

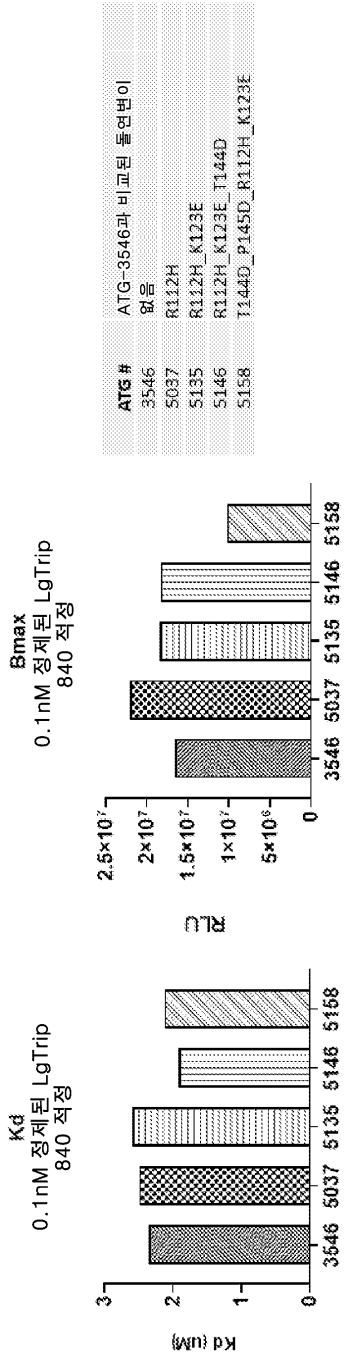

포화 SmTrip9 및 LgTrip ATG-5146에 의한
Pep289 친화도
Kd (μM)
25
20
15
10
5
0
521
759
840
760
895
SmTrip9 펩타이드 ID

도면181

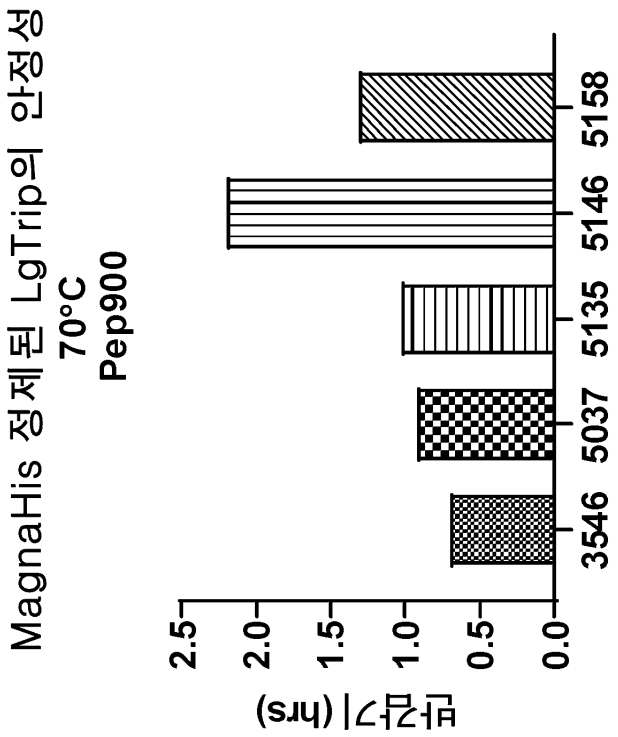


ATG #	ATG-3546과 비교된 돌연변이
3546	없음
5037	R112H
5135	R112H_K123E
5146	R112H_K123E_T144D
5158	T144D_P145D_R112H_K123E

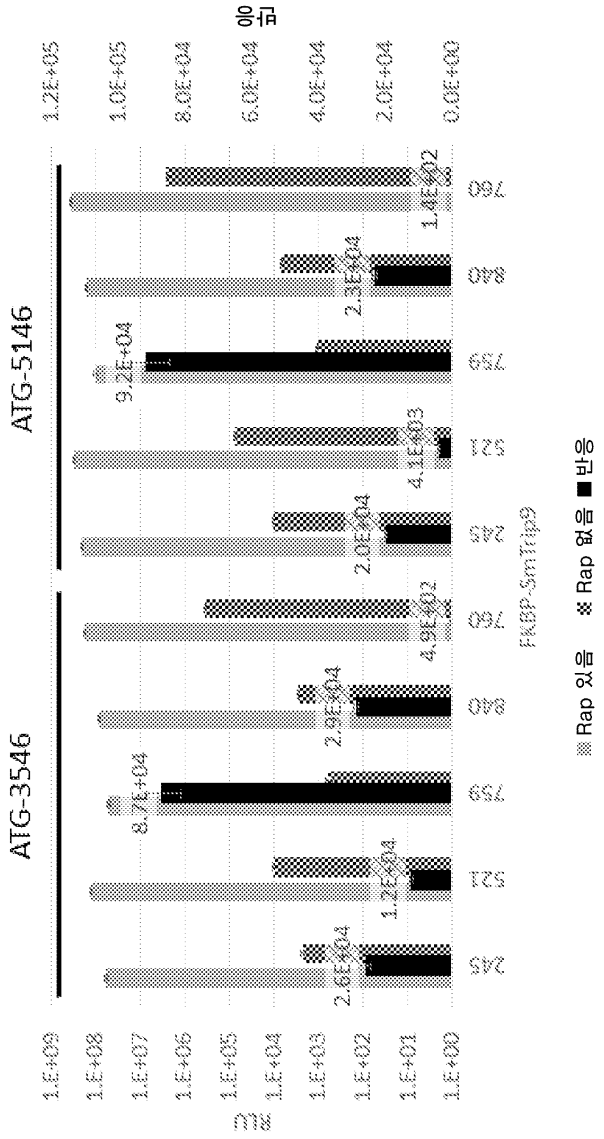
도면182


ATG # ATG-3546과 비교된 돌연변이
3546 없음
5037 R112H
5135 R112H_K123E
5146 R112H_K123E_T144D
5158 T144D_P145D_R112H_K123E
Bmax
0.1nM 정제된 LgTrip
840 적정
RLU
2.5×10⁷
2×10⁷
1.5×10⁷
1×10⁷
5×10⁶
0
3546 5037 5135 5146 5158
Kd
0.1nM 정제된 LgTrip
840 적정
Kd (uM)
3
2
1
0
3546 5037 5135 5146 5158

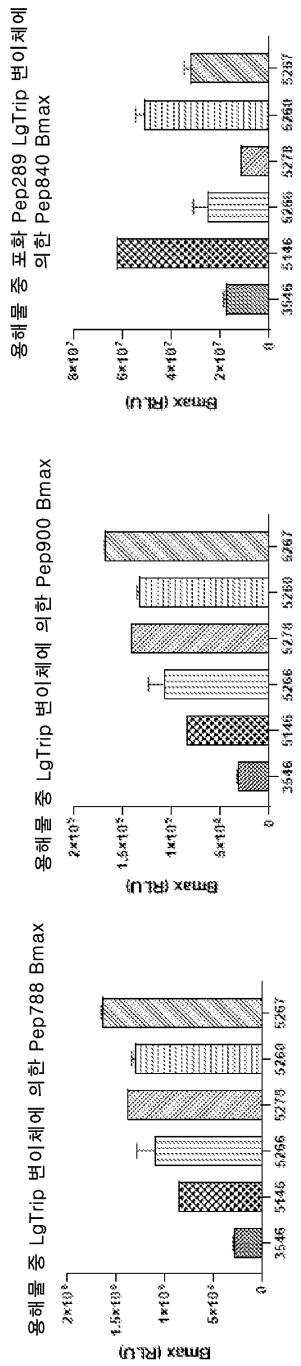
도면183


MagnaHis 정제된 LgTrip의 안정성
70°C
Pep900
반감기 (hrs)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
3546
5037
5135
5146
5158

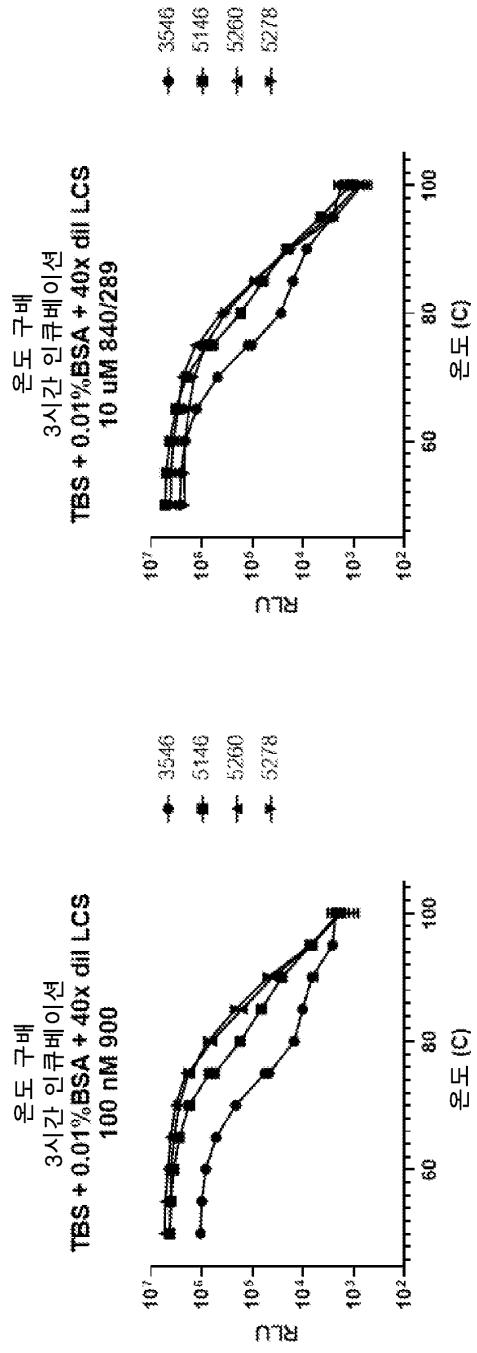
도면184


응답
ATG-3546
ATG-5146
245
521
739
840
760
FKBP-SmTrip9
Rap 있음
Rap 없음
반응

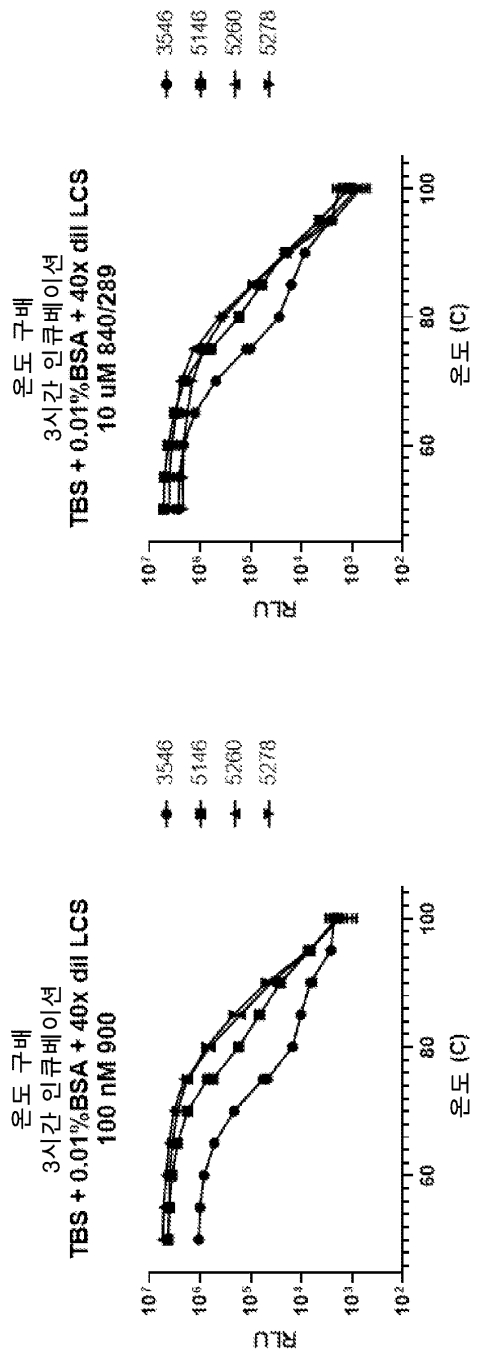
도면185


용해물 중 LgTrip 변이체에 의한 Pep788 Bmax
Bmax (RLU)
2×10⁵
1.5×10⁵
1×10⁵
5×10⁴
0
3546
5146
5266
5278
5260
5267
용해물 중 LgTrip 변이체에 의한 Pep900 Bmax
Bmax (RLU)
2×10⁵
1.5×10⁵
1×10⁵
5×10⁴
0
3546
5146
5266
5278
5260
5267
용해물 중 포화 Pep289 LgTrip 변이체에 의한 Pep840 Bmax
Bmax (RLU)
8×10⁷
6×10⁷
4×10⁷
2×10⁷
0
3546
5146
5266
5278
5260
5267

도면186


온도 구배
3시간 인큐베이션
TBS + 0.01%BSA + 40x dil LCS
10 uM 840/289
3546
5146
5260
5278
RLU
온도 (C)
온도 구배
3시간 인큐베이션
TBS + 0.01%BSA + 40x dil LCS
100 nM 900
3546
5146
5260
5278
RLU
온도 (C)

도면187

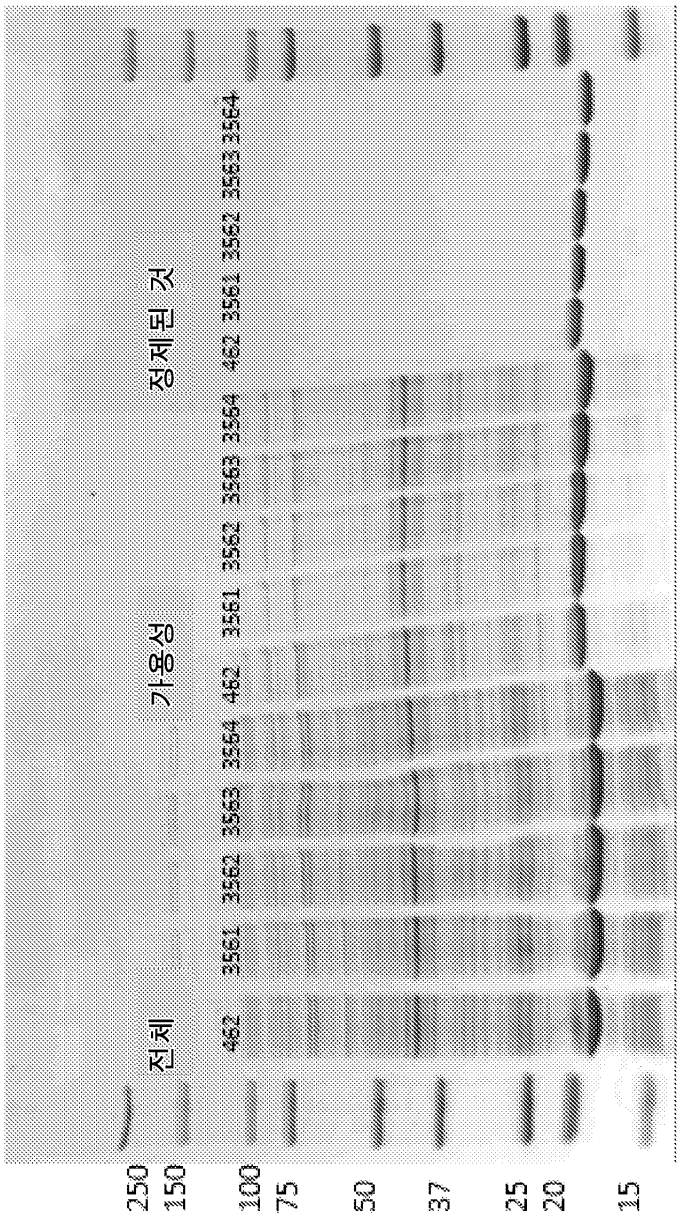

온도 구배
3시간 인큐베이션
TBS + 0.01%BSA + 40x dil LCS
10 uM 840/289
3546
5146
5260
5278
RLU
온도 (C)
온도 구배
3시간 인큐베이션
TBS + 0.01%BSA + 40x dil LCS
100 nM 900
3546
5146
5260
5278
RLU
온도 (C)

도면188

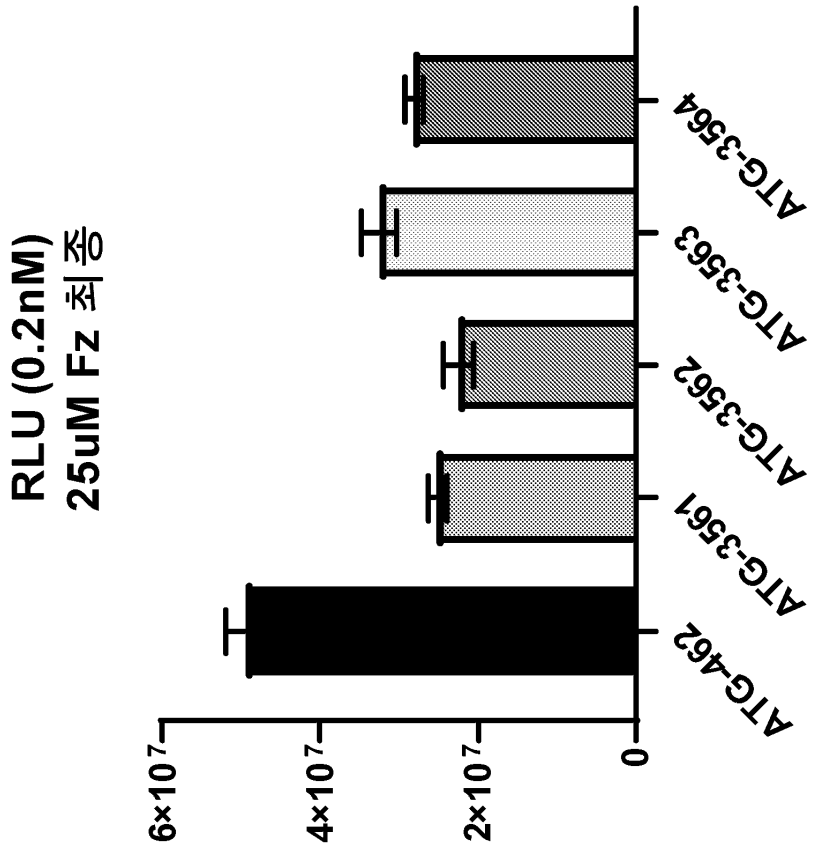
	HiBiT	VS-HiBiT	HiBiT RR	VS HiBiT RR
Bmax	35518888	39630782	37182707	43098486
Kd	0.5453	0.4670	0.5318	0.3713

	HiBiT	VS-HiBiT	HiBiT RR	VS HiBiT RR
Bmax	27688586	30279910	26458890	32495666
Kd	1.484	1.463	1.497	1.149

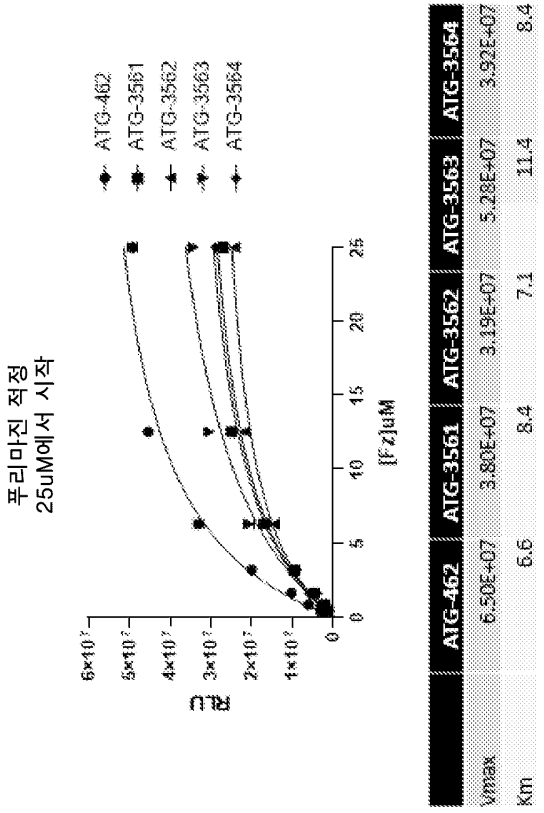
도면189


250
150
100
75
50
37
25
20
15
전체
462
3561
3562
3563
3564
가용성
462
3561
3562
3563
3564
정제된 것
462
3561
3562
3563
3564

도면190

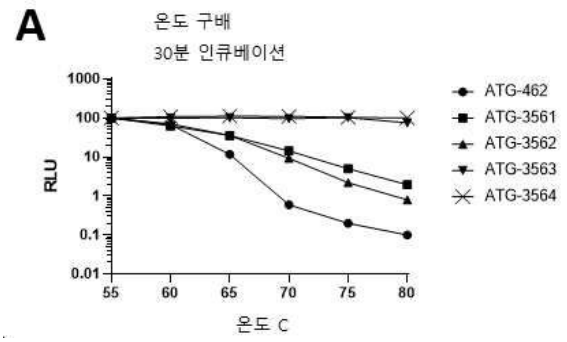


도면191

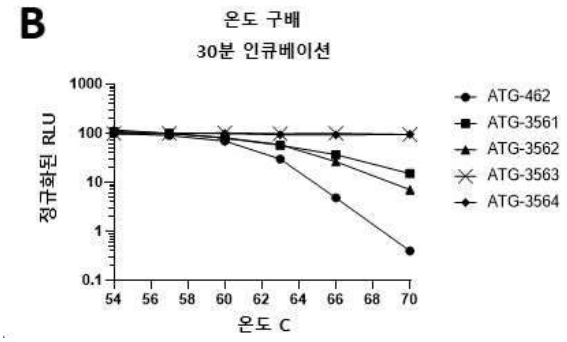


	ATG-462	ATG-3561	ATG-3562	ATG-3563	ATG-3564
Vmax	6.50E-07	3.80E-07	3.19E-07	5.28E-07	3.92E-07
Km	6.6	8.4	7.1	11.4	8.4

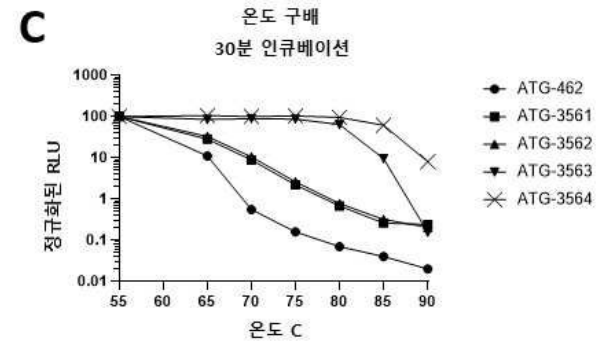
도면192a



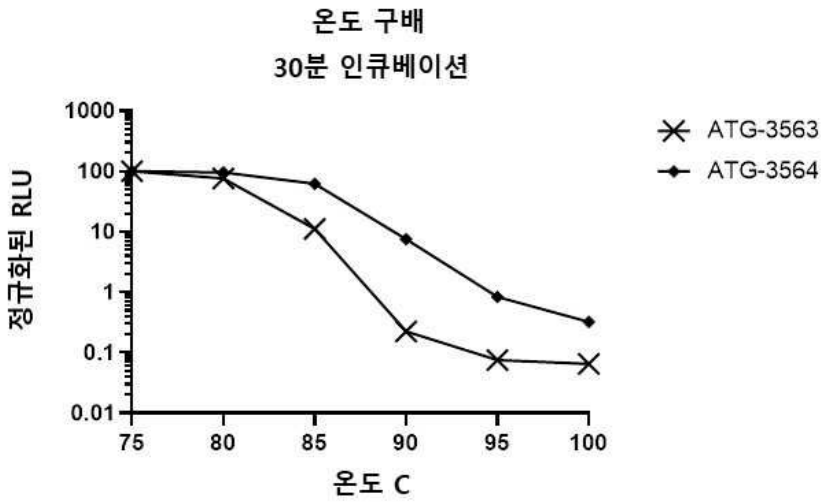
도면192b



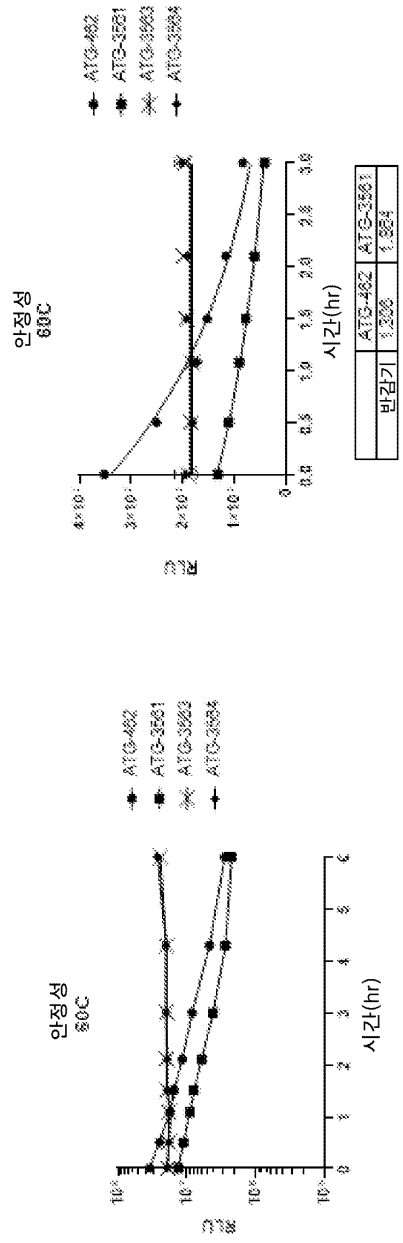
도면192c



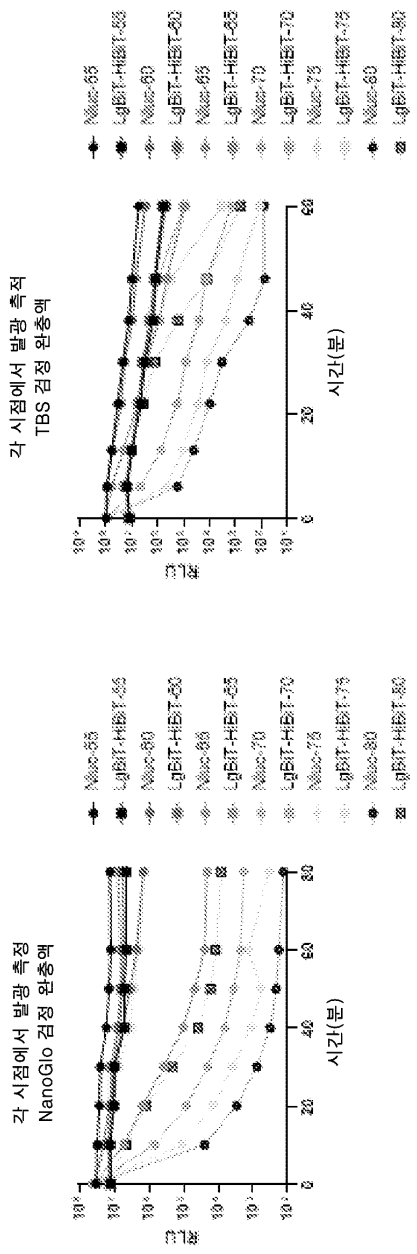
도면193


온도 구배
30분 인큐베이션
정규화된 RLU
1000
100
10
1
0.1
0.01
75
80
85
90
95
100
온도 C
ATG-3563
ATG-3564

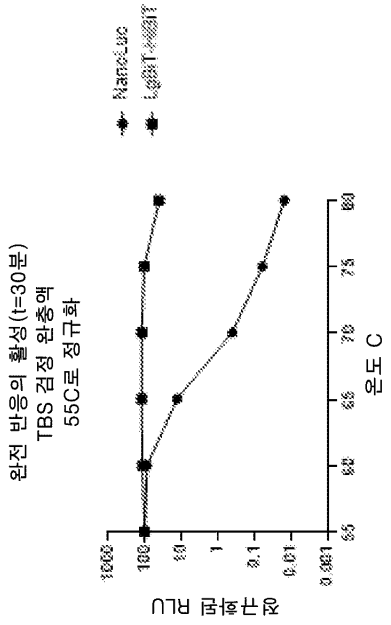
도면194

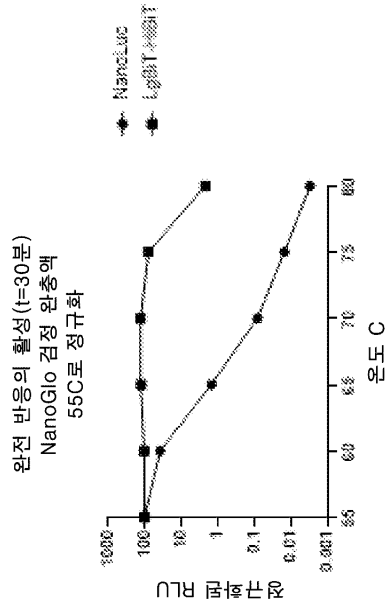

안정성
60℃
ATG-462
ATG-3561
ATG-3563
ATG-3564
시간(hr)
반감기
ATG-462
ATG-3561

도면195


각 시점에서 발광 측정
NanoGlo 검정 완충액
RLU
시간(분)
각 시점에서 발광 측정
TBS 검정 완충액
RLU
시간(분)

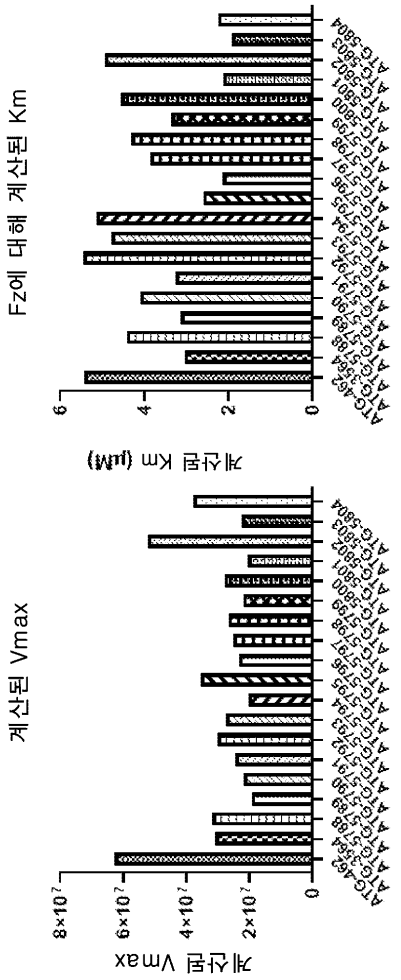
도면196


완전 반응의 활성(t=30분)
TBS 검정 완충액
55C로 정규화
정규화된 RLU
온도 C

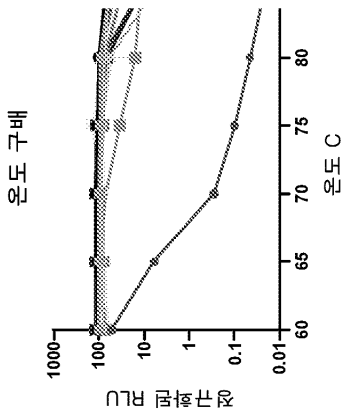

완전 반응의 활성(t=30분)
NanoGlo 검정 완충액
55C로 정규화
정규화된 RLU
온도 C

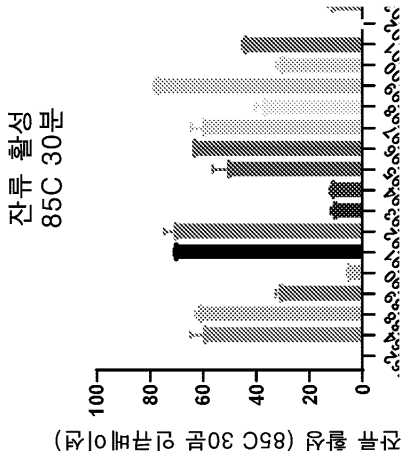
도면197

샘플	Vmax	Km
ATG-462	6.3E+07	5.4
ATG-3564	3.1E+07	3.0
ATG-5788	3.2E+07	4.4
ATG-5789	1.9E+07	3.1
ATG-5790	2.2E+07	4.1
ATG-5791	2.5E+07	3.3
ATG-5792	3.0E+07	5.5
ATG-5793	2.7E+07	4.8
ATG-5794	2.0E+07	5.1
ATG-5795	3.5E+07	2.6
ATG-5796	2.3E+07	2.1
ATG-5797	2.5E+07	3.9
ATG-5798	2.7E+07	4.3
ATG-5799	2.2E+07	3.4
ATG-5800	2.8E+07	4.6
ATG-5801	2.0E+07	2.1
ATG-5802	5.2E+07	4.9
ATG-5803	2.2E+07	1.9
ATG-5804	3.8E+07	2.3

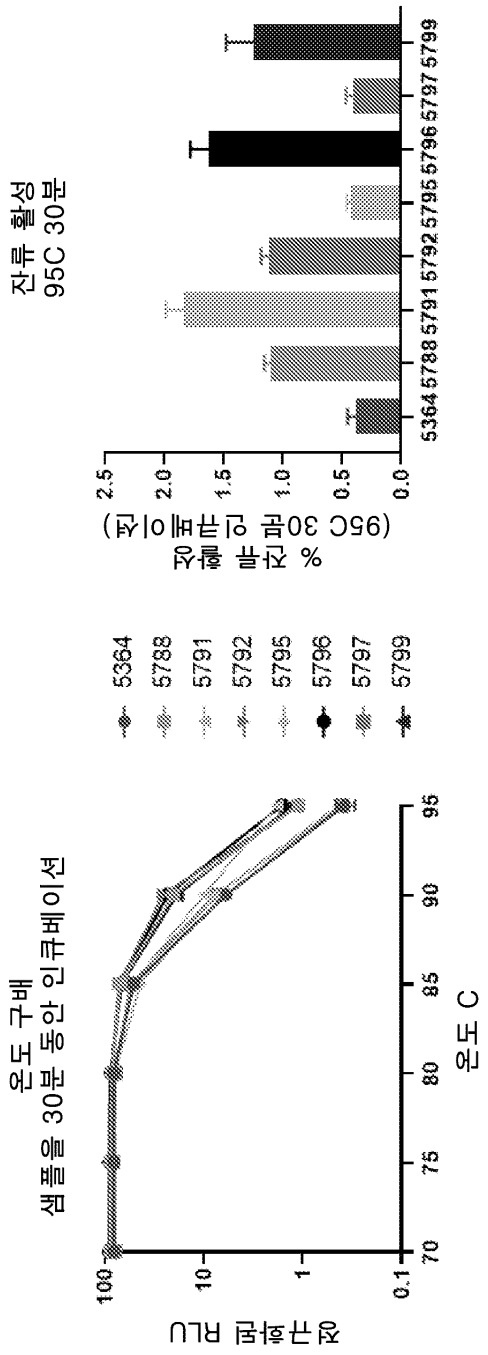


도면198

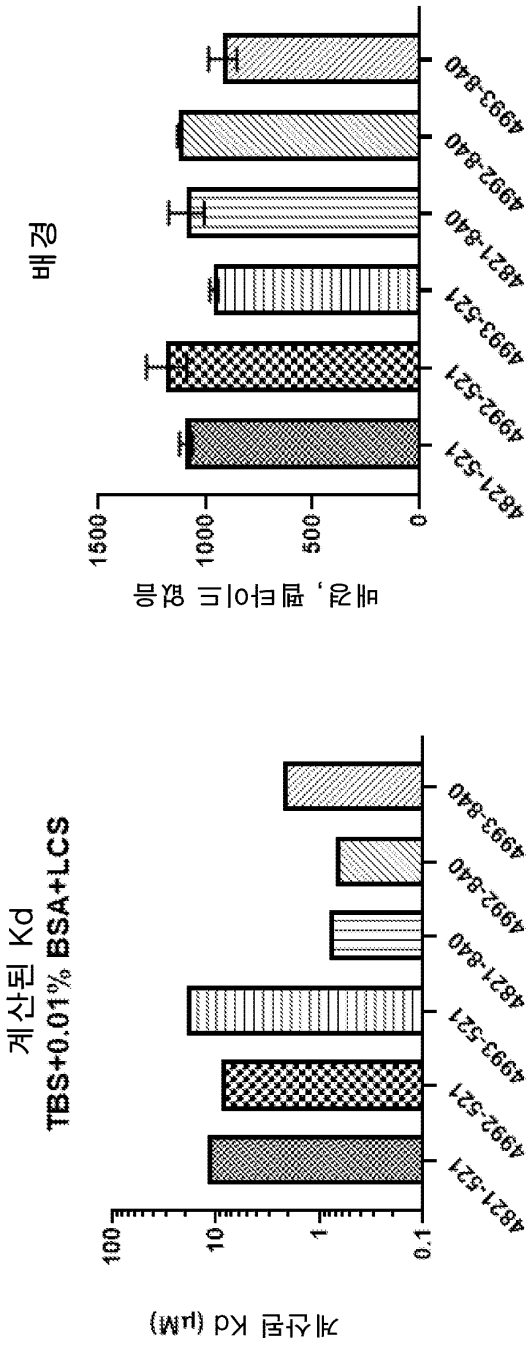

온도 구배
정규화된 RLU
1000
100
10
1
0.1
0.01
60
65
70
75
80
온도 C


잔류 활성
85C 30분
잔류 활성 (85C 30분 인큐베이션)
100
80
60
40
20
0

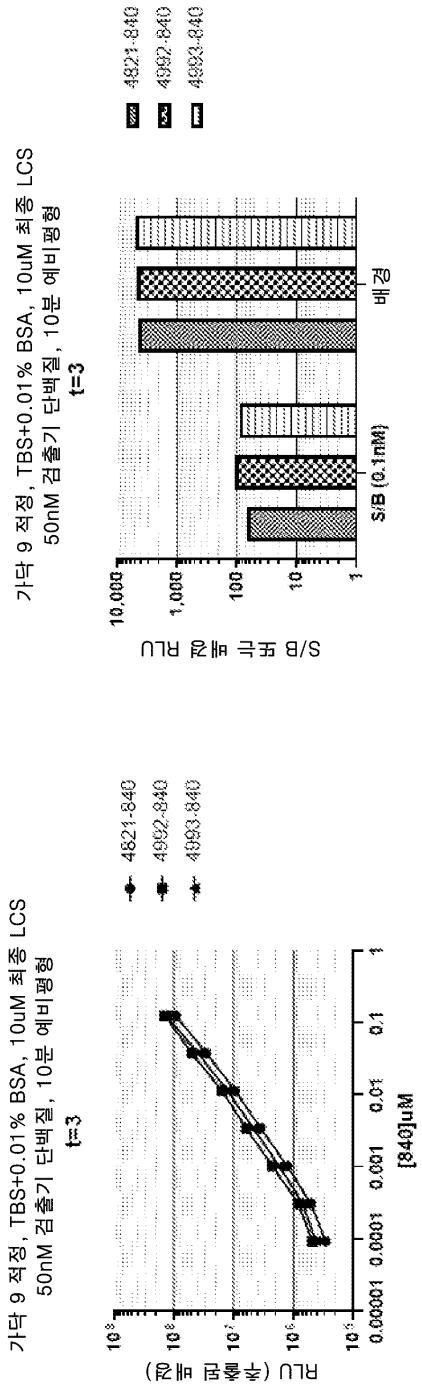
도면199


잔류 활성
95C 30분
% 잔류 활성
(95C 30분 인큐베이션)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
5364 5788 5791 5792 5795 5796 5797 5799
온도 구배
샘플을 30분 동안 인큐베이션
정규화된 RLU
100
10
1
0.1
70
75
80
85
90
95
온도 C
5364
5788
5791
5792
5795
5796
5797
5799

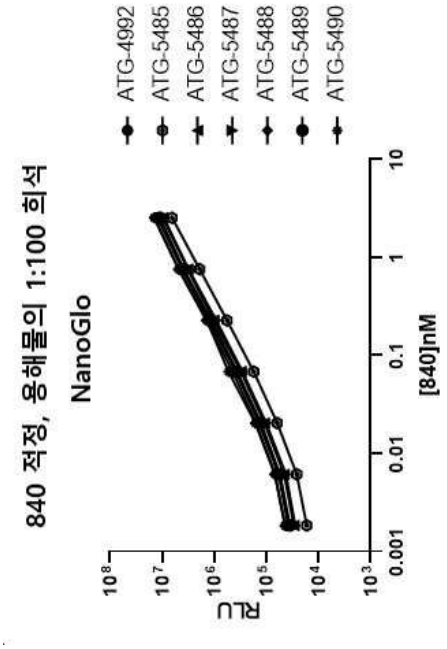
도면200


배경
배경, 펩타이드 없음
1500
1000
500
0
4821-521
4992-521
4993-521
4821-840
4992-840
4993-840
계산된 Kd
TBS+0.01% BSA+LCS
계산된 Kd (μM)
100
10
1
0.1
4821-521
4992-521
4993-521
4821-840
4992-840
4993-840

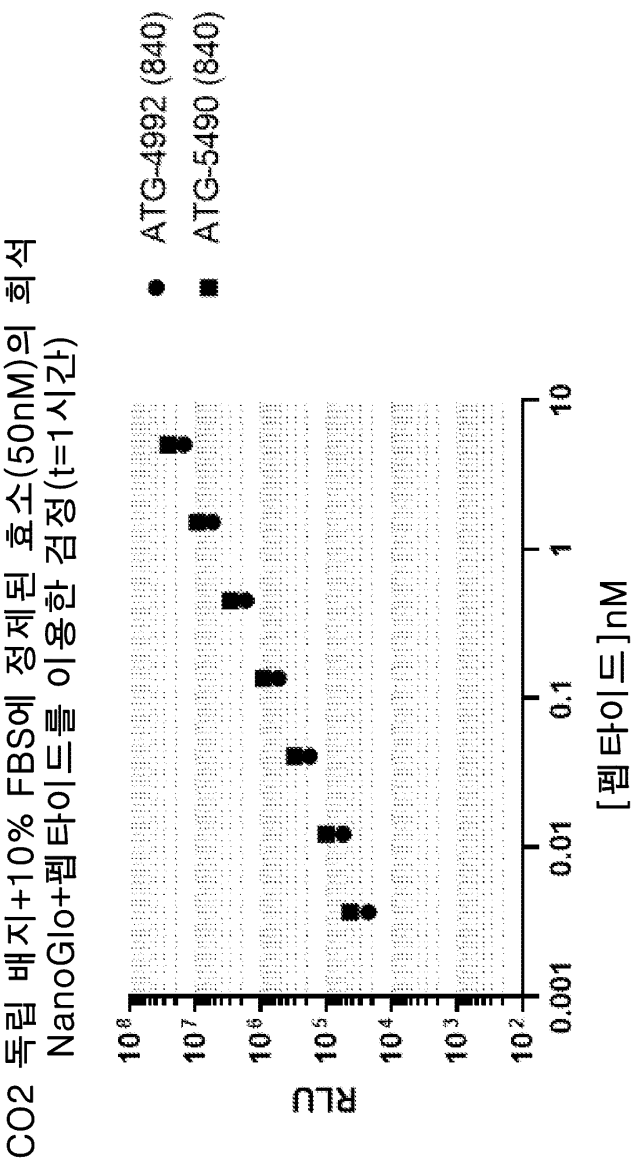
도면201


가닥 9 적정, TBS+0.01% BSA, 10uM 최종 LCS
50nM 검출기 단백질, 10분 예비평형
t=3
4821-840
4992-840
4993-840
RLU (추출된 배경)
[840]uM
가닥 9 적정, TBS+0.01% BSA, 10uM 최종 LCS
50nM 검출기 단백질, 10분 예비평형
t=3
4821-840
4992-840
4993-840
S/B 또는 배경 RLU
S/B (0.1nM)
배경

도면202

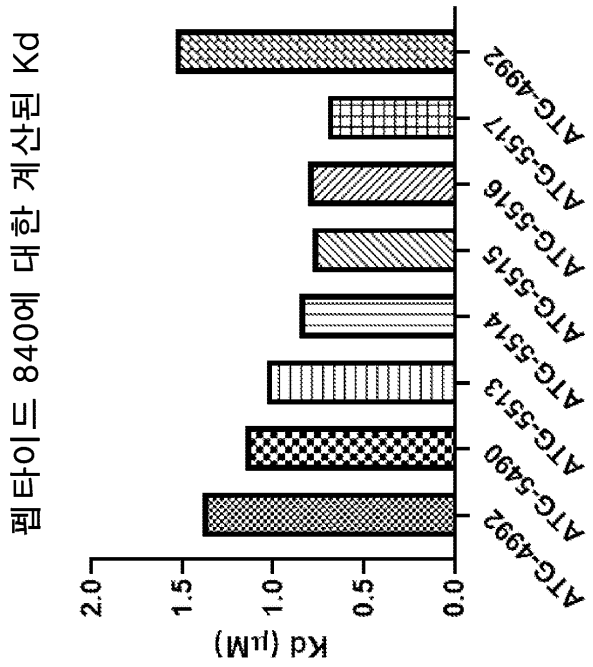

840 적정, 용해물의 1:100 희석
NanoGlo
ATG-4992
ATG-5485
ATG-5486
ATG-5487
ATG-5488
ATG-5489
ATG-5490
RLU
[840]nM

도면203

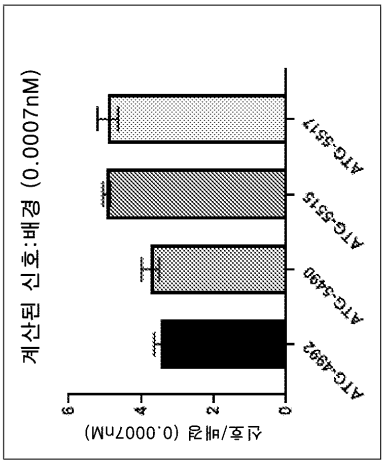

CO2 독립 배지+10% FBS에 정제된 효소(50nM)의 희석
NanoGlo+펩타이드를 이용한 검정(t=1시간)
ATG-4992 (840)
ATG-5490 (840)
RLU
[펩타이드]nM
0.001
0.01
0.1
1
10

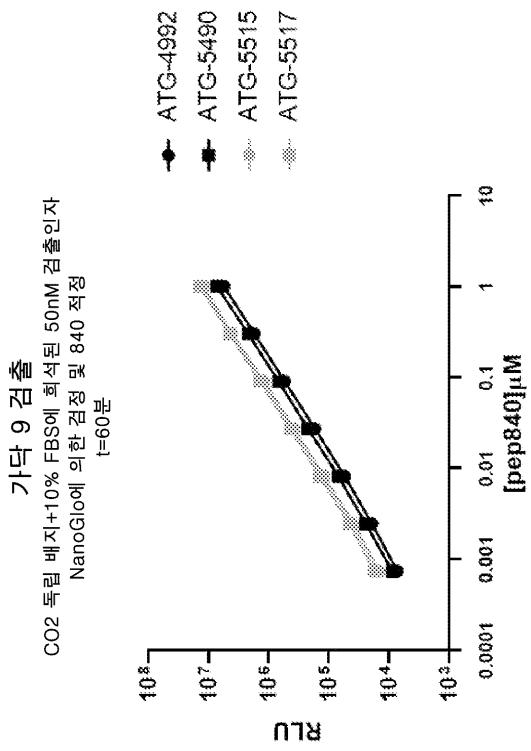
도면204

샘플	링커 길이
ATG-4992	8
ATG-5490	11
ATG-5513	8
ATG-5514	8
ATG-5515	11
ATG-5516	11
ATG-5517	11

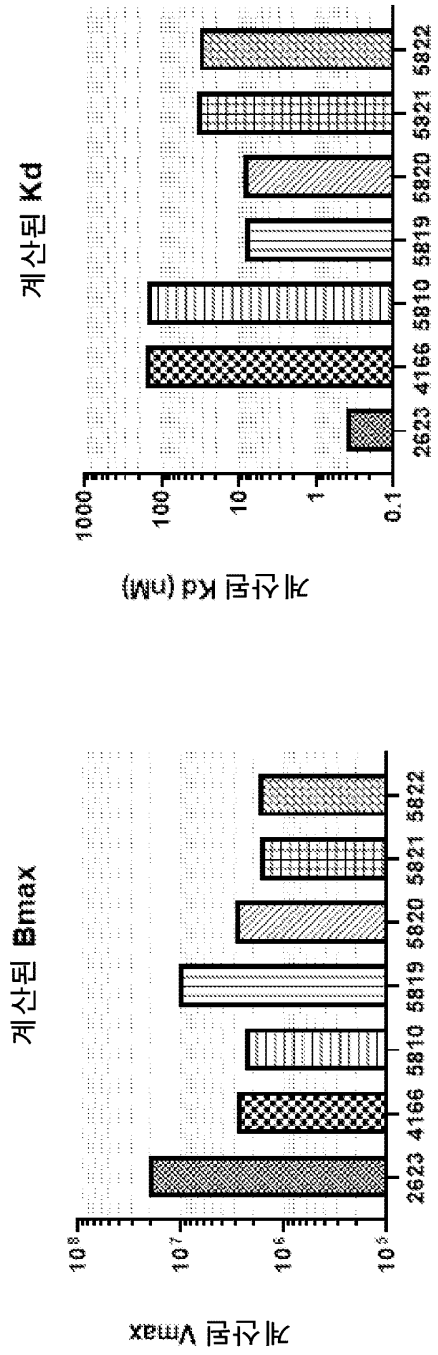


도면205

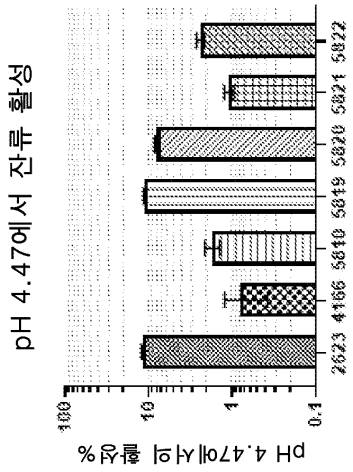

계산된 신호:배경 (0.0007nM)
신호/배경 (0.0007nM)
0
2
4
6
ATG-4992
ATG-5490
ATG-5515
ATG-5517

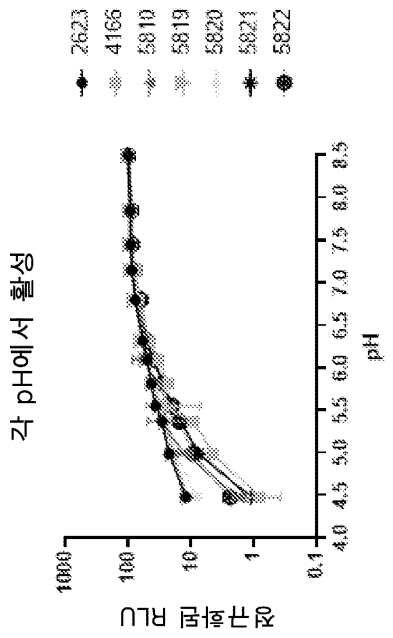

가닥 9 검출
CO2 독립 배지+10% FBS에 희석된 50nM 검출인자
NanoGlo에 의한 검정 및 840 적정
t=60분
RLU
[pep840]µM
ATG-4992
ATG-5490
ATG-5515
ATG-5517

도면206

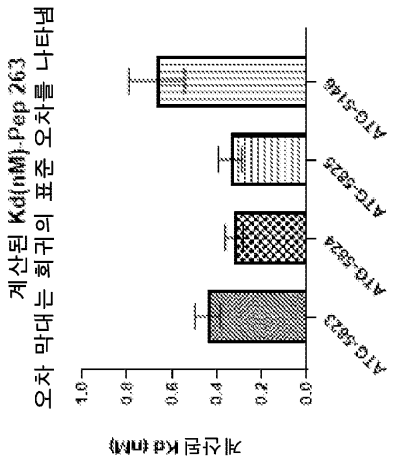

계산된 Kd
계산된 Kd (nM)
1000
100
10
1
0.1
2623
4166
5810
5819
5820
5821
5822
계산된 Bmax
계산된 Vmax
10^8
10^7
10^6
10^5
2623
4166
5810
5819
5820
5821
5822

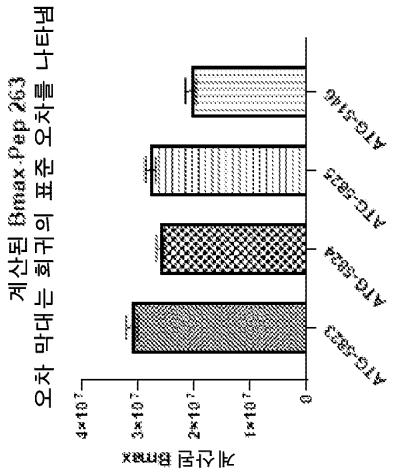
도면207


pH 4.47에서 잔류 활성
pH 4.47에서의 활성%
100
10
1
0.1
2623
4166
5810
5819
5820
5821
5822

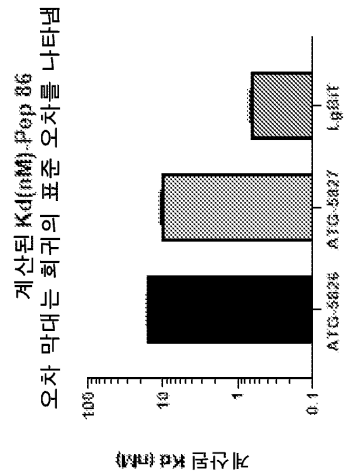

각 pH에서 활성
정규화된 RLU
1000
100
10
1
0.1
4.0
4.5
5.0
5.5
6.0
6.5
7.0
7.5
8.0
8.5
pH
2623
4166
5810
5819
5820
5821
5822

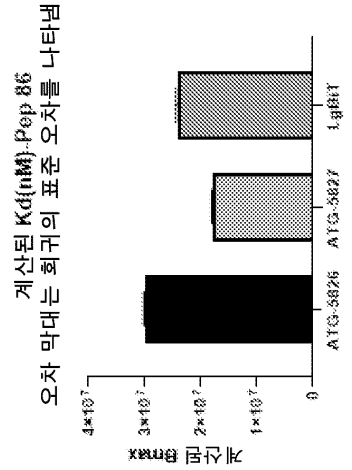
도면208


계산된 Kd(nM).Pep 263
오차 막대는 회귀의 표준 오차를 나타냄
계산된 Kd (nM)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
ATG-5823
ATG-5824
ATG-5825
ATG-5146

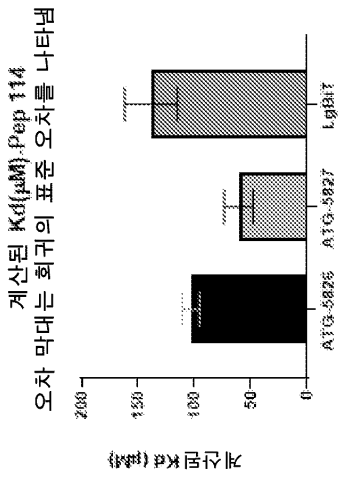

계산된 Bmax.Pep 263
오차 막대는 회귀의 표준 오차를 나타냄
계산된 Bmax
4×10⁷
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
ATG-5823
ATG-5824
ATG-5825
ATG-5146

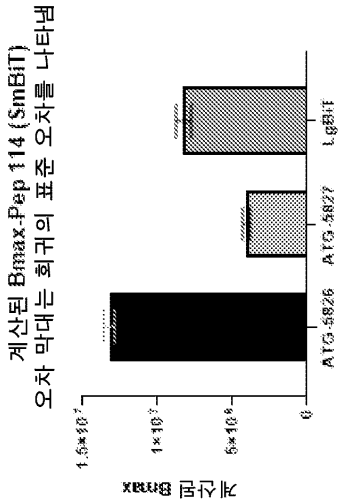
도면209


계산된 Kd(nM):Pep 86
오차 막대는 회귀의 표준 오차를 나타냄
계산된 Kd (nM)
100
10
1
0.1
ATG-5826
ATG-5827
IgBiT

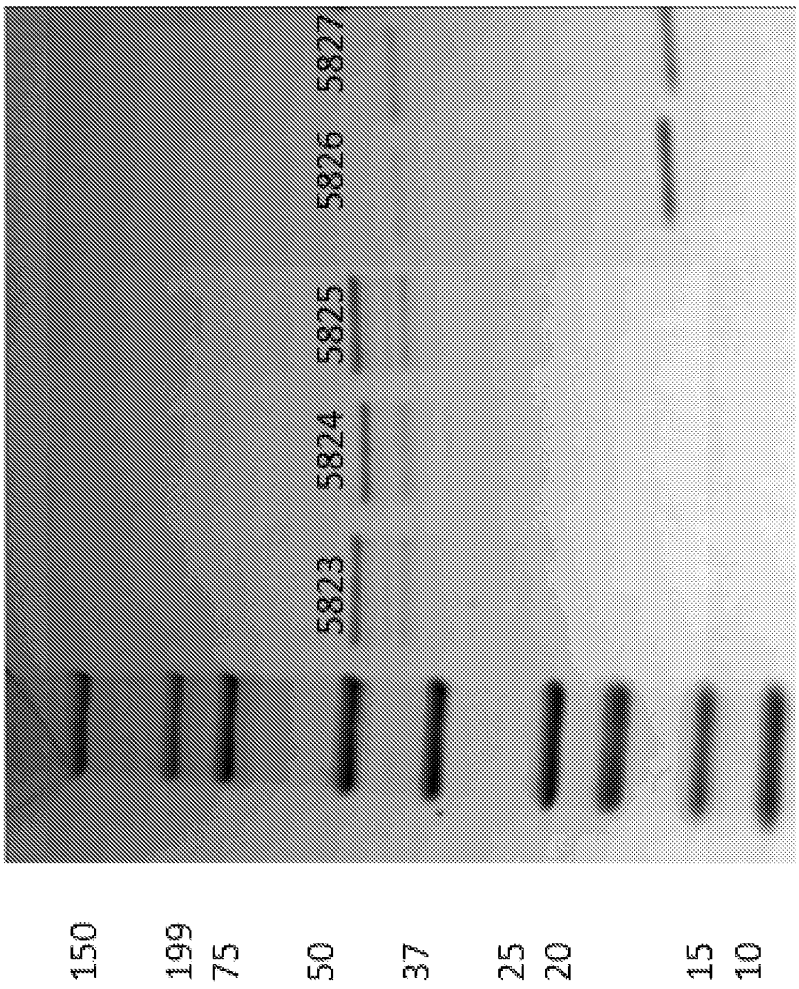

계산된 Kd(nM):Pep 86
오차 막대는 회귀의 표준 오차를 나타냄
계산된 Bmax
4×10⁷
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
ATG-5826
ATG-5827
IgBiT

도면210

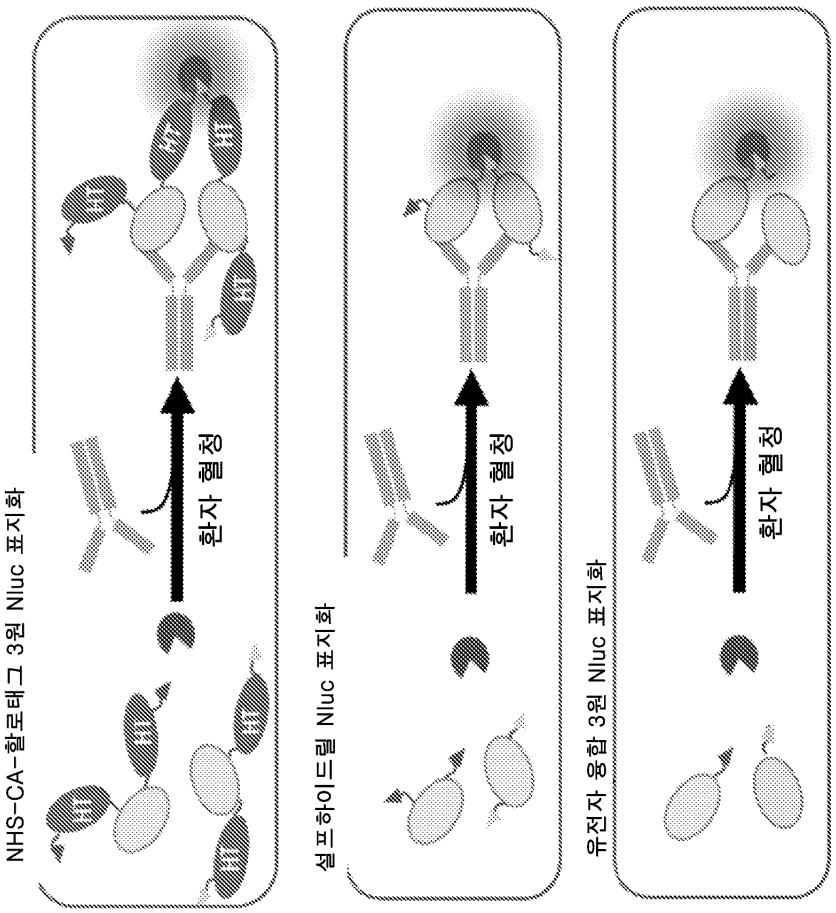

계산된 Kd(μM),Pep 114
오차 막대는 회귀의 표준 오차를 나타냄
계산된 Kd (μM)
200
150
100
50
0
ATG-5826
ATG-5827
LgBiT


계산된 Bmax-Pep 114 (SmBiT)
오차 막대는 회귀의 표준 오차를 나타냄
계산된 Bmax
1.5x10^7
1x10^7
5x10^6
0
ATG-5826
ATG-5827
LgBiT

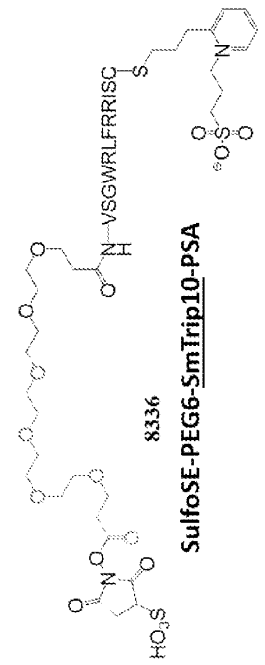
도면211

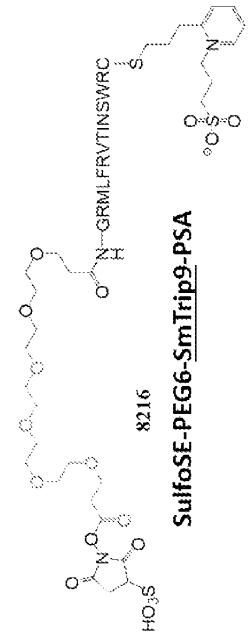


도면212

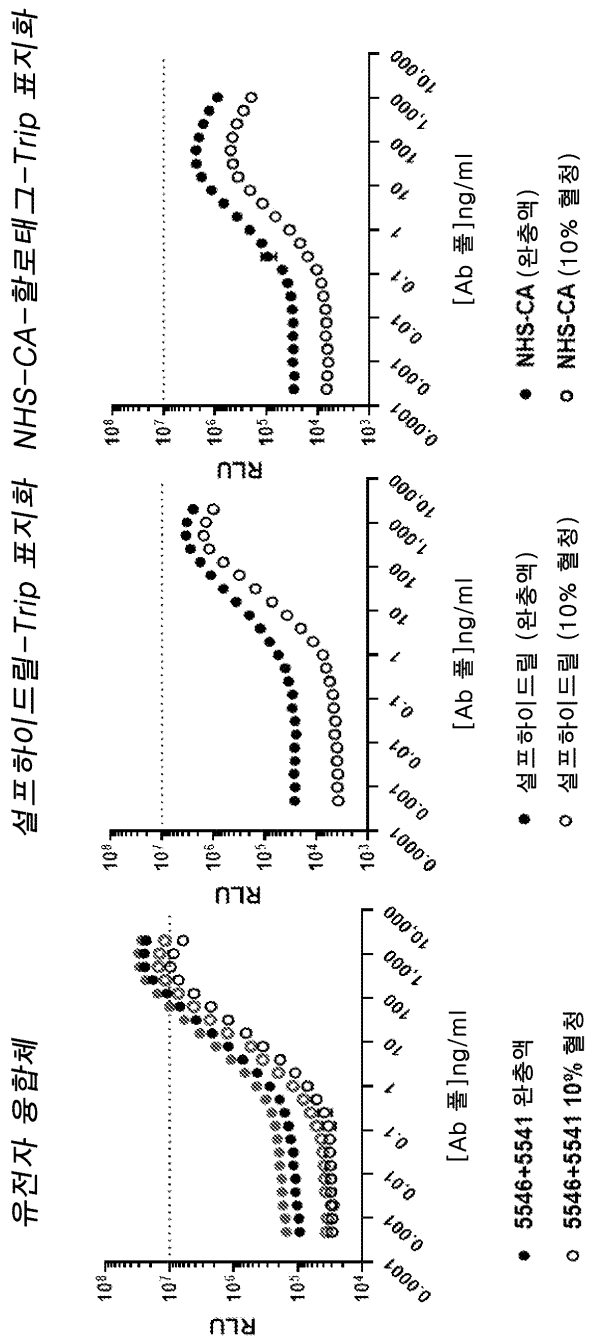

NHS-CA-할로태그 3원 Nluc 표지화
환자 혈청
설프하이드릴 Nluc 표지화
환자 혈청
유전자 융합 3원 Nluc 표지화
환자 혈청

도면213

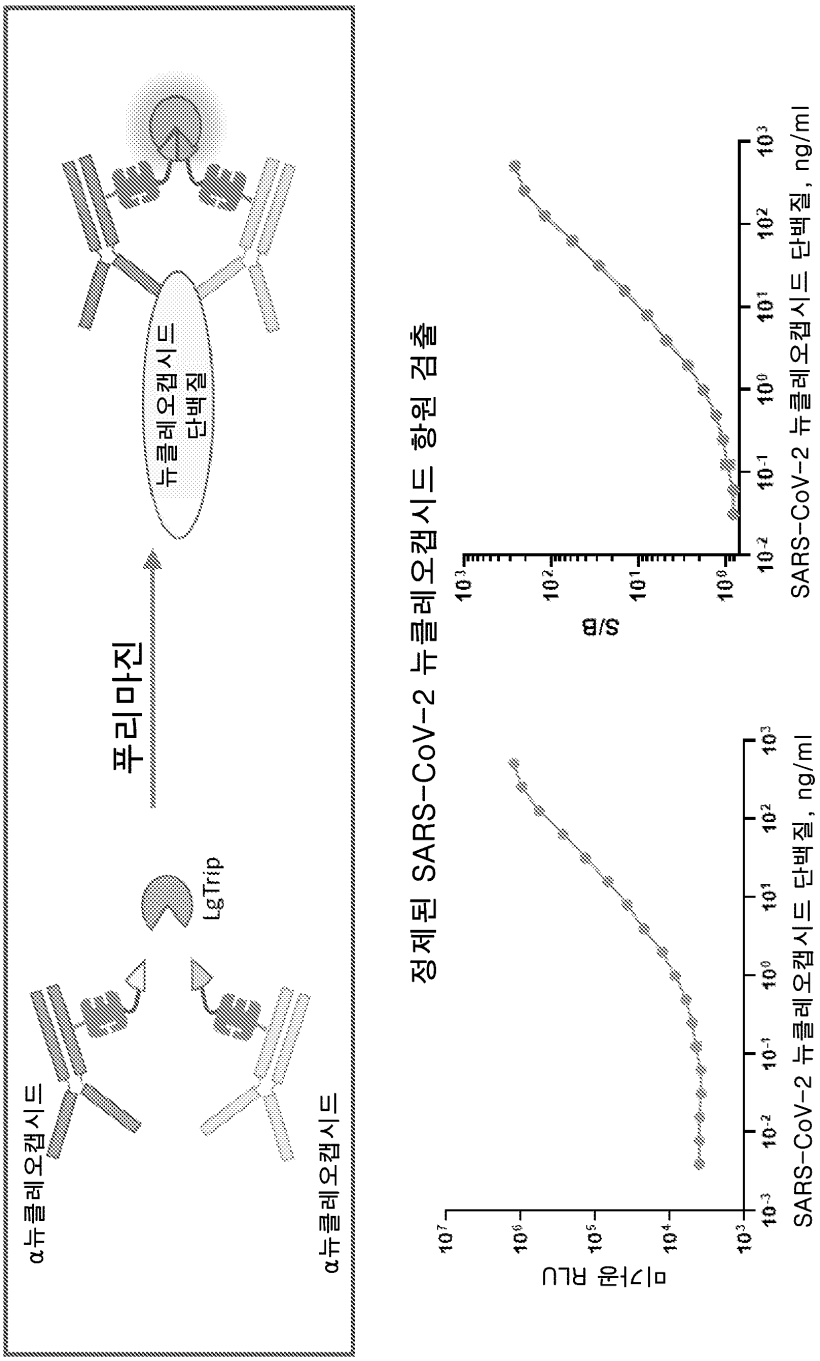

VSGWRLFRRISC
8336
SulfoSE-PEG6-SmTrip10-PSA


GRMLFRVTINSWRC
8216
SulfoSE-PEG6-SmTrip9-PSA

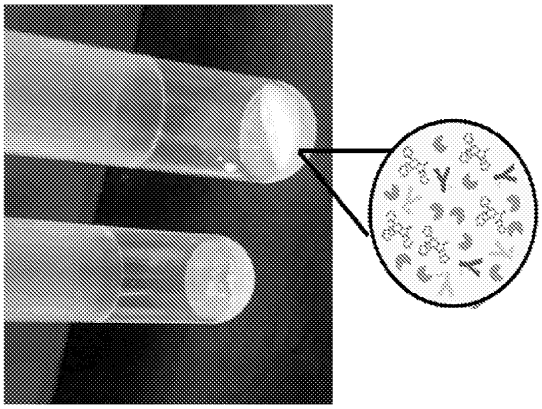
도면214

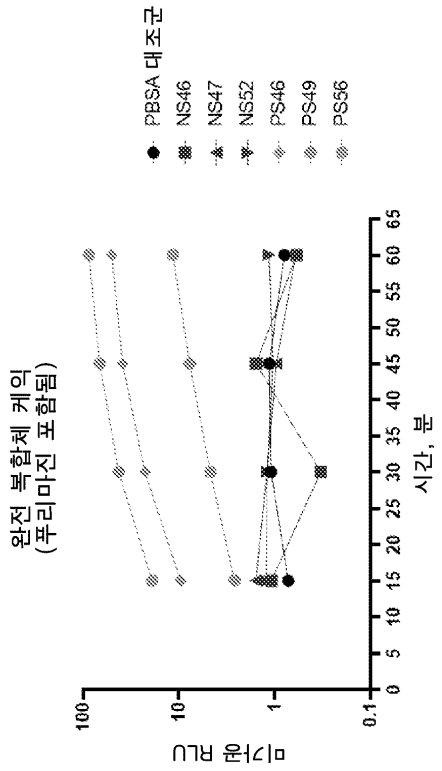

유전자 융합체
설프하이드릴-Trip 표지화
NHS-CA-할로태그-Trip 표지화
RLU
[Ab 풀]ng/ml
5546+5541 완충액
5546+5541 10% 혈청
5547+5541 (완충액)
5547+5541 10% 혈청
설프하이드릴 (완충액)
설프하이드릴 (10% 혈청)
NHS-CA (완충액)
NHS-CA (10% 혈청)

도면215

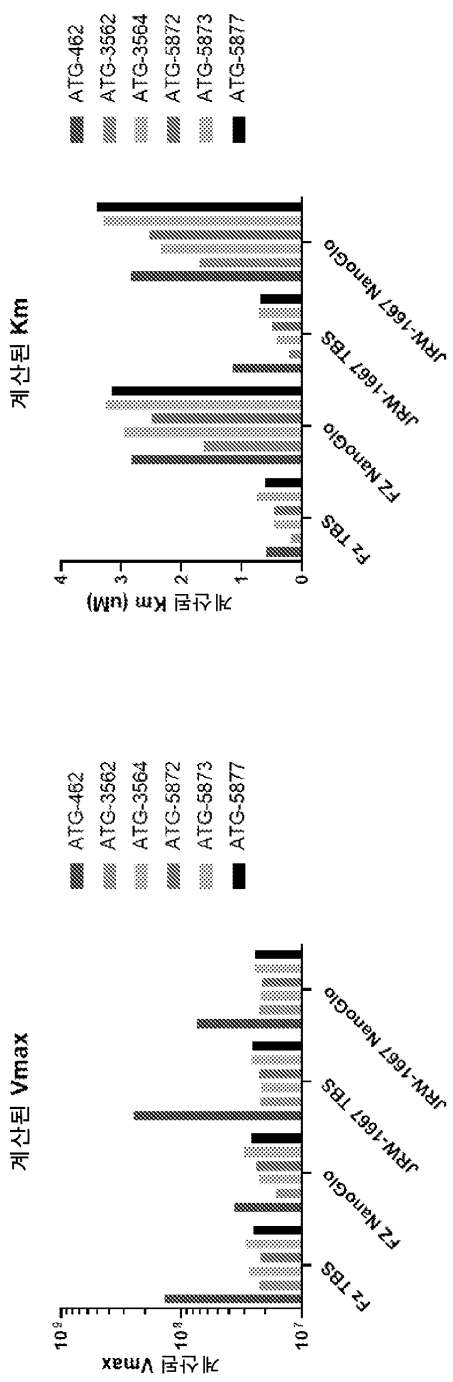

α뉴클레오캡시드
LgTrip
푸리마진
뉴클레오캡시드
단백질
α뉴클레오캡시드
정제된 SARS-CoV-2 뉴클레오캡시드 항원 검출
발광 RLU
SARS-CoV-2 뉴클레오캡시드 단백질, ng/ml
S/B
SARS-CoV-2 뉴클레오캡시드 단백질, ng/ml

도면216

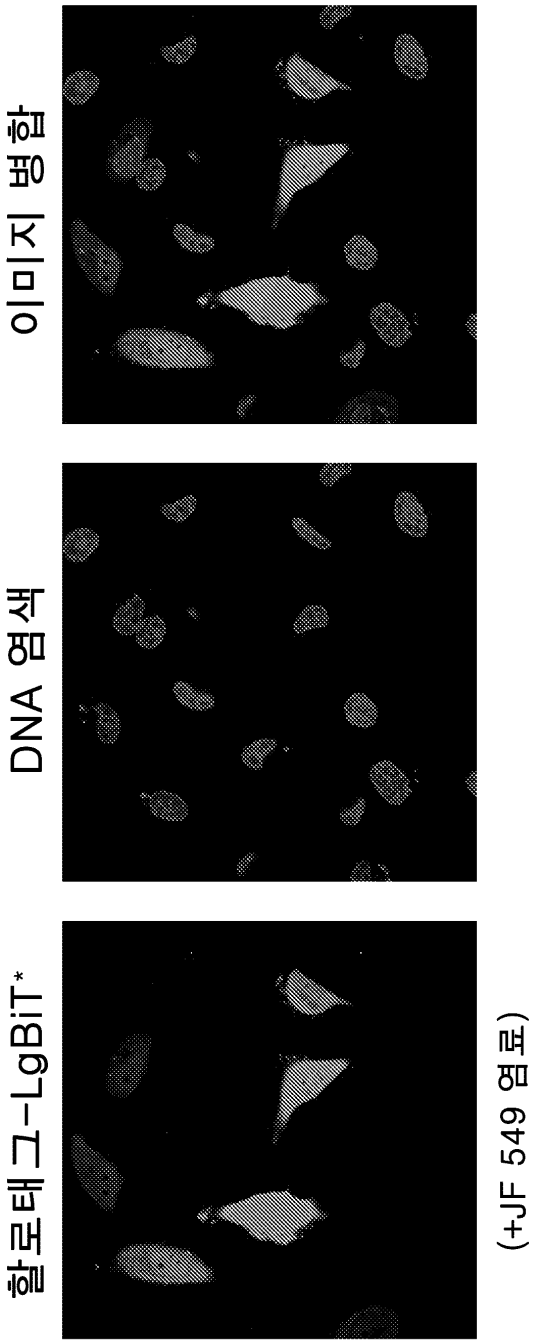



PBSA 대조군
NS46
NS47
NS52
PS46
PS49
PS56
완전 복합체 케익
(푸리마진 포함됨)
미가공 RLU
100
10
1
0.1
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
시간, 분

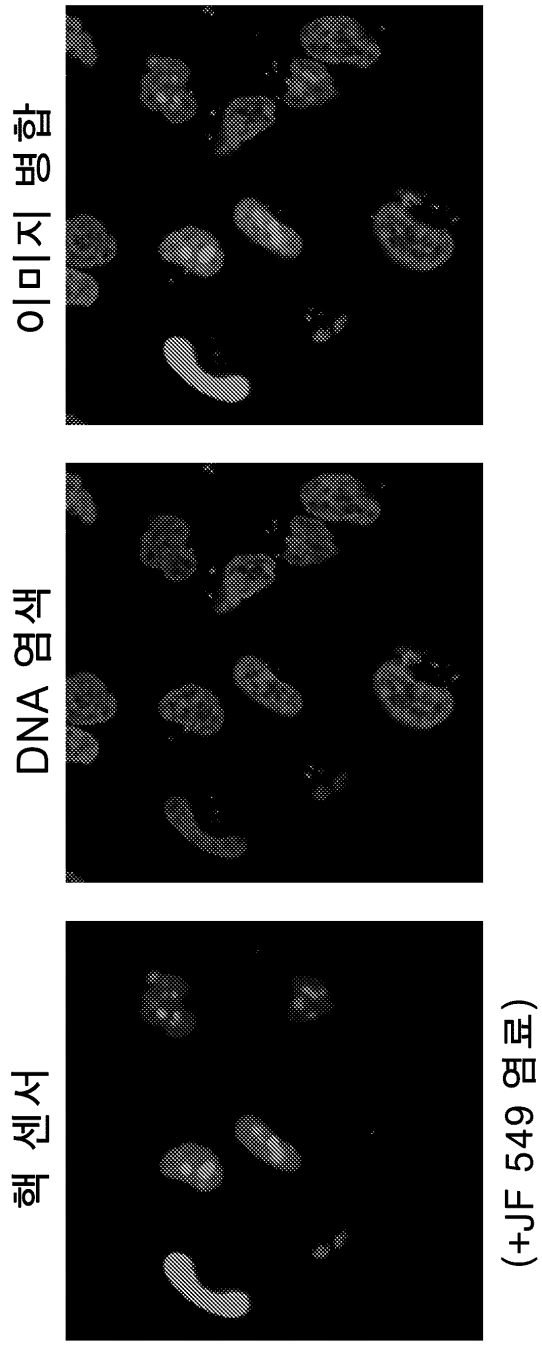
도면217


계산된 Km
계산된 Km (uM)
0
1
2
3
4
FZ TBS
FZ NanoGlo
JRW-1667 TBS
JRW-1667 NanoGlo
ATG-462
ATG-3562
ATG-3564
ATG-5872
ATG-5873
ATG-5877
계산된 Vmax
10^9
10^8
10^7

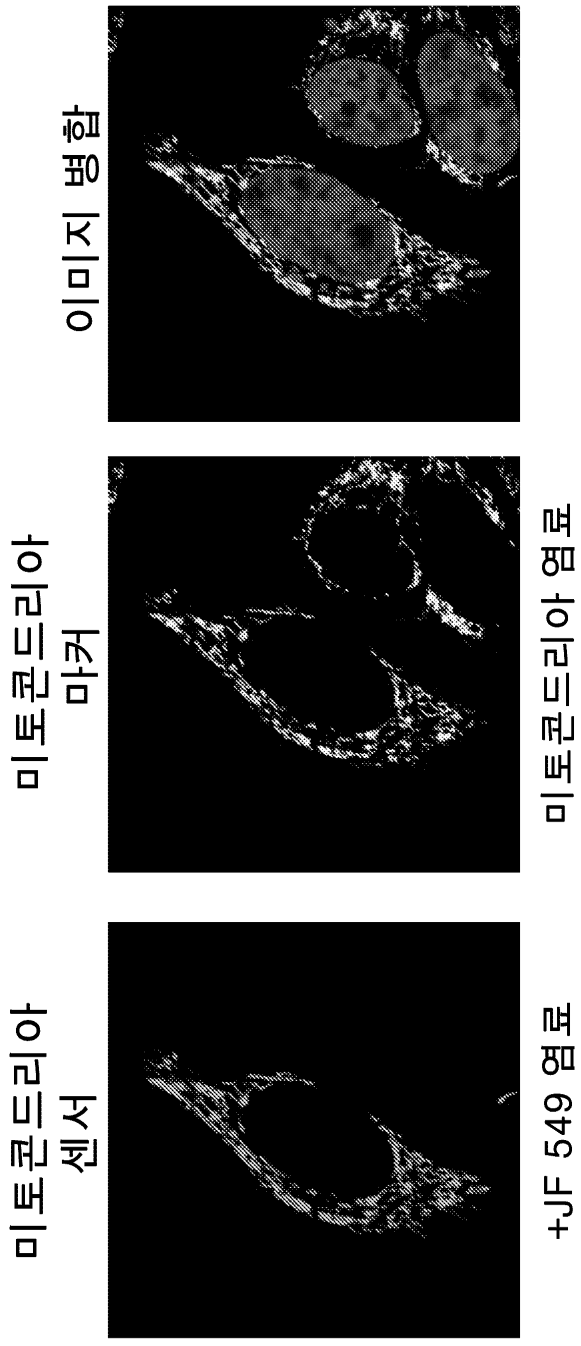
도면218



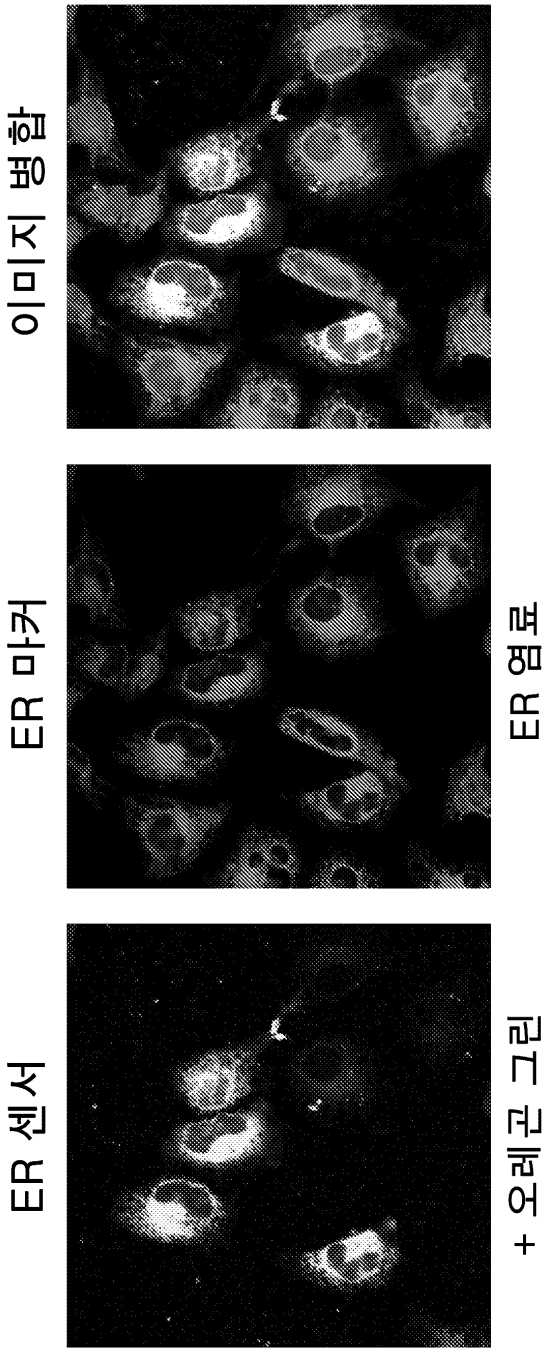
도면219



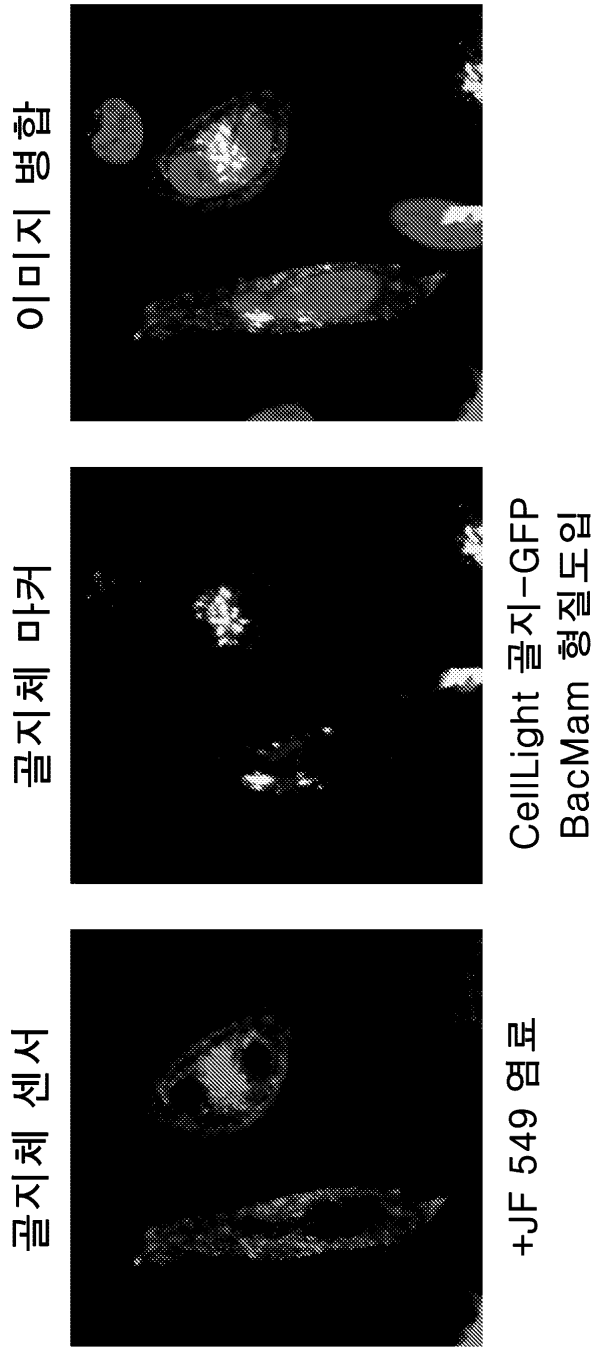
도면220



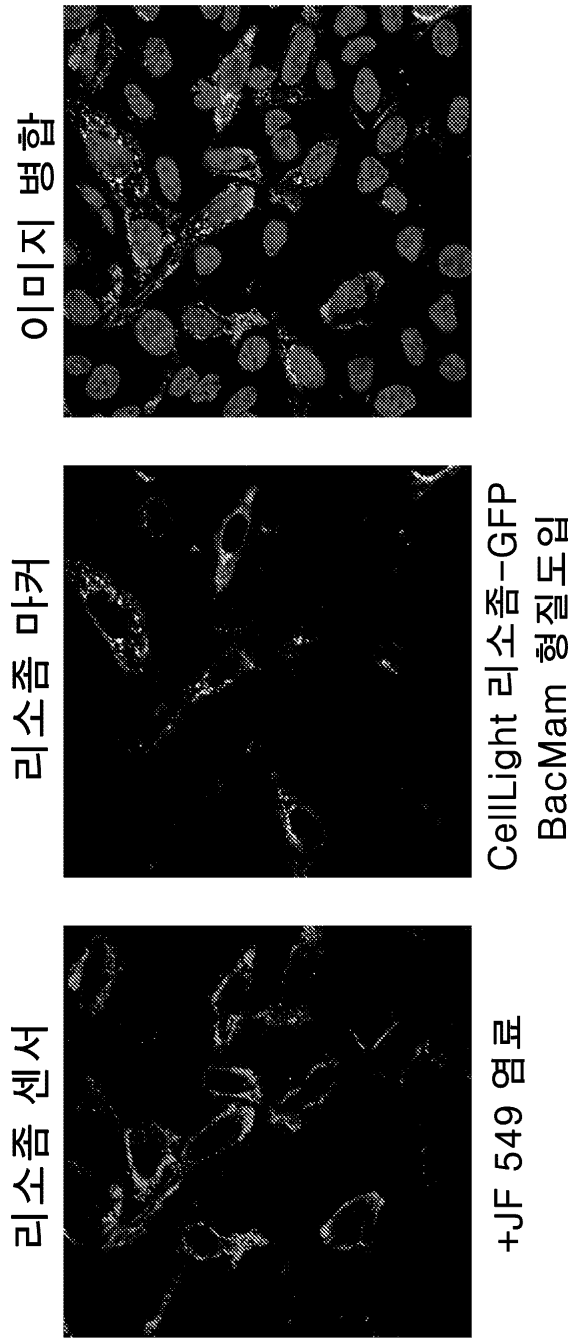
도면221



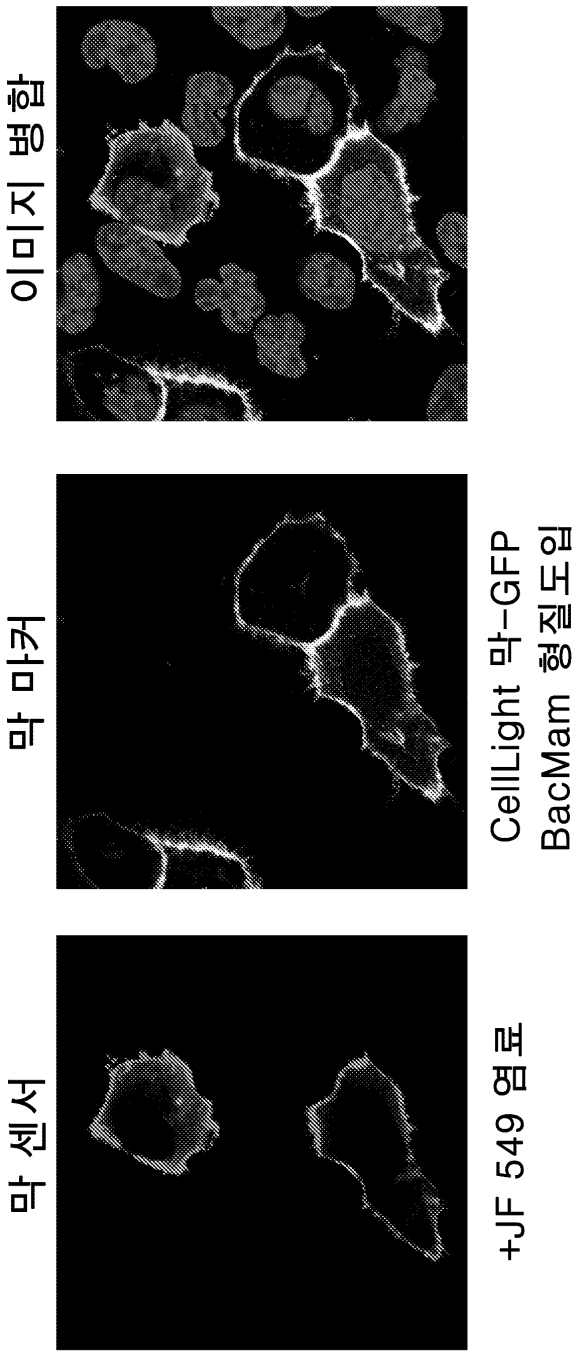
도면222



도면223



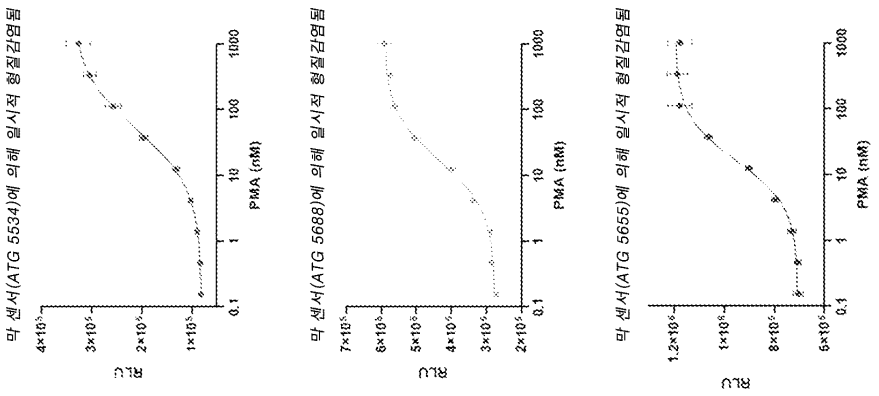
도면224



도면225

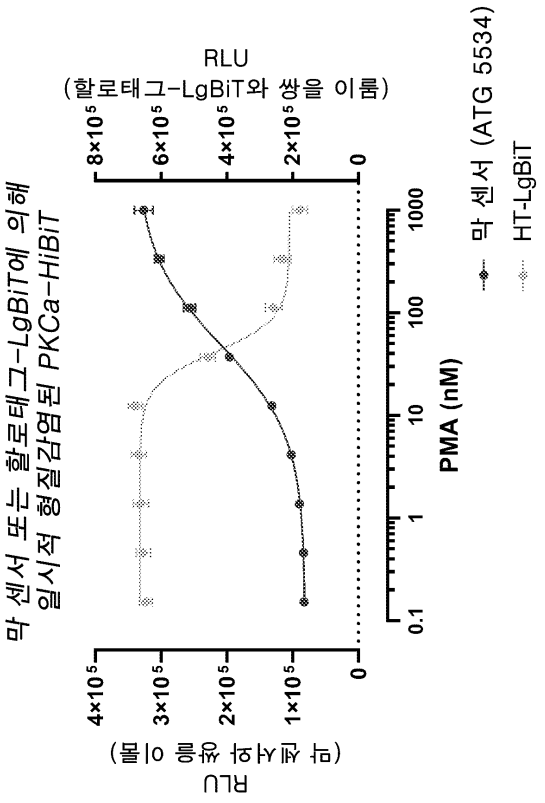
	EC_{50} (nM)
ATG 5534	48
ATG 5688	17
ATG 5655	16

PMA 자극 하에,
PKCα는 시토졸에서
혈장 구성원으로 용량
의존적 방식으로 전위됨

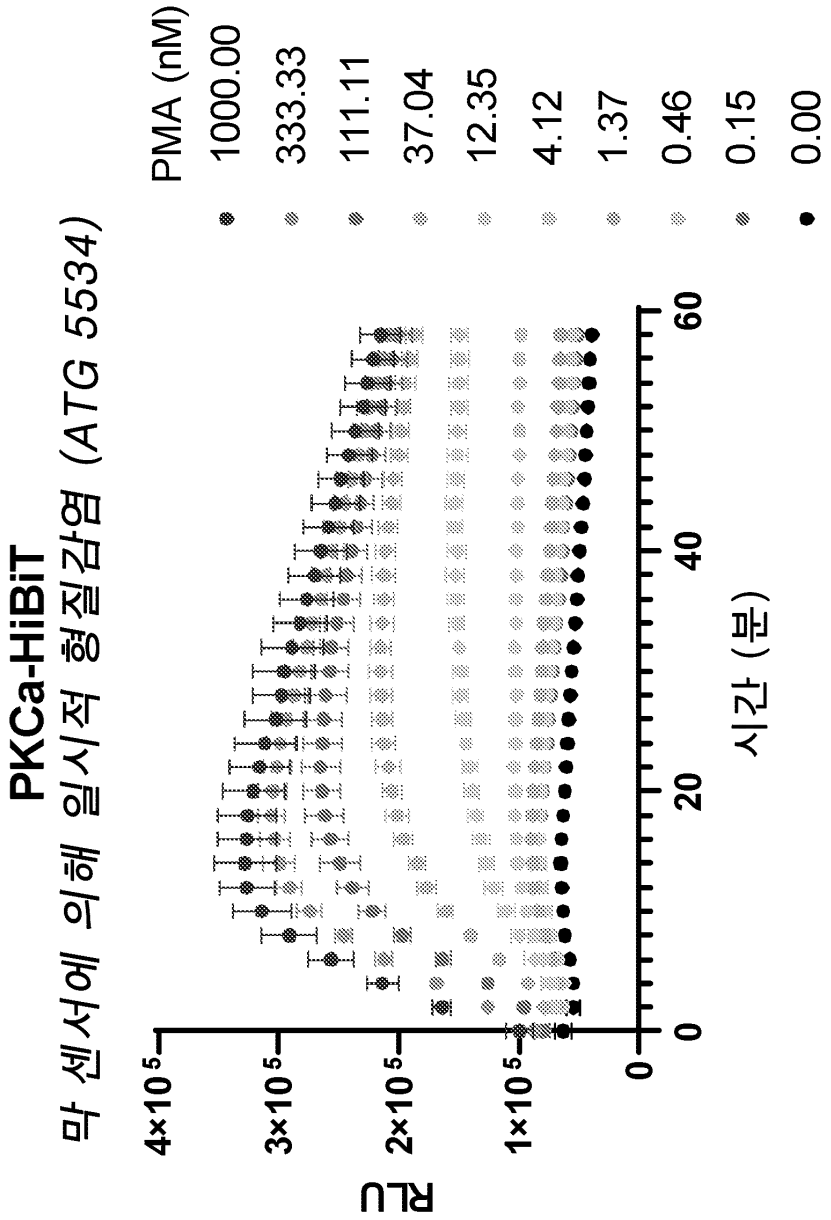


도면226

	EC_{50} (nM)
ATG 5534	48
HaloTag-LgBiT	42



도면227



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> PROMEGA CORPORATION

<120> MULTIPARTITE LUCIFERASE PEPTIDES AND POLYPEPTIDES

<130> PRMG-38144.601

<150> US 62/941,255

<151> 2019-11-27

<160> 986

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 170

<212> PRT

<213> Oplophorus gracilirostris

<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> 513

<212> DNA

<213> Oplophorus gracilirostris

<400> 2

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> 3

<211> 183

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 3

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu
1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Arg Gln Thr Ala Gly Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Phe Gln Asn Leu Gly
35 40 45

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Leu Ser Gly Glu Asn Gly
50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Gly
65 70 75 80

Asp Gln Met Gly Gln Ile Glu Lys Ile Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu His Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Ile Asp Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu
115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu

130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Asn Pro Asp Gly
145 150 155 160
Ser Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Thr Gly Trp Arg Leu
165 170 175
Cys Glu Arg Ile Leu Ala Val
180

<210> 4
<211> 549
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 4

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 aaaaattttt 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> 5
<211> 147
<212> PRT
<213> Oplophorus gracilirostris
<400> 5

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> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Oplophorus gracilirostris

<400> 6

Gly Ser Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn
1 5 10

<210> 7

<211> 13

<212> PRT

<213> Oplophorus gracilirostris

<400> 7

Gly Val Thr Gly Trp Arg Leu Cys Glu Asn Ile Leu Ala
1 5 10

<210> 8

<211> 148

<212> PRT

<213> Oplophorus gracilirostris

<400> 8

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> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Oplophorus gracilirostris

<400> 9

Gly Ser Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Val
1 5 10

<210> 10

<211> 13

<212> PRT

<213> Oplophorus gracilirostris

<400> 10

Gly Val Thr Gly Trp Arg Leu Cys Glu Arg Ile Leu Ala
1 5 10

<210> 11

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 11

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> 12

<211> 495

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 12

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> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 13

Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu Ile Leu

1 5 10

<210> 14

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 14

gtgaccggct accggctgtt cgaggagatt ctg 33

<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> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 16

gtgagcggct ggcggctgtt caagaagatt agc 33

<210> 17

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 17

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> 18

<211> 444

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 18

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> 19

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 19

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> 20

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 20

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> 21

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 21

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> 22

<211> 444

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 22

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> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 23

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 24

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 24

ggctccatgc tgttccgagt aaccatcaac agc 33

<210> 25

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 25

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 26

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 26

gtgagcggct ggcggctgtt caagaagatt agc 33

<210> 27

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 27

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> 28

<211> 444

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 28

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> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 29

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Val

1 5 10

<210> 30

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 30

ggctccatgc tgttccgagt aaccatcaac 30

<210> 31

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 31

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> 32

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 32

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> 33

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 33

aagtcgagaa ccatgaccac 20

<210> 34

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 34

cgccgcgtcc gccgaagttg 20

<

210> 35

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 35

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> 36

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 36

ggctccatgc tgttccgagt aaccatcaac agcgtgagcg gctggcggct gttcaagaag 60

attagc 66

<210> 37

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 37

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
1 5 10 15

<210> 38

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 38

agcagctgga agcgcggctc catgctgttc cgagtaacca tcaacagc 48

<210> 39

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 39

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> 40

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 40

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> 41

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 41

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> 42

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 42

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> 43

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 43

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> 44

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 44

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> 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 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> 46

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 46

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> 47

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 47

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> 48
<211> 465

<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 48

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> 49
<211> 155
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 49

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> 50
<211> 465

<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 50

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> 51
<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 51

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> 52

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 52

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> 53

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 53

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> 54

<211> 447

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220

><223> Synthetic

<400> 54

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> 55

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 55

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> 56
<211> 441
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 56

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> 57
<211> 146
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic
<400> 57

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> 58
<211> 438
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 58
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> 59
<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 59

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> 60

<211> 450

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 60

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> 61

<211> 164

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 61

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> 62

<211> 495

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 62

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> 63

<211> 163

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 63

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> 64

<211> 492

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 64

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> 65

<211> 162

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 65

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> 66

<211> 489

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 66

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> 67
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 67

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> 68

<211> 486

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 68

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> 69

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 69

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> 70

<211> 525

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 70

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> 71

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 71

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> 72

<211> 522

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 72

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> 73

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 73

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> 74

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 74

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> 75

<211> 171

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 75

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> 76

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 76

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> 77

<211> 170

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 77

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> 78

<211> 513

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 78

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> 79

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 79

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> 80

<211> 477

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 80

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> 81

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 81

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> 82

<211> 480

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 82

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> 83

<211> 160

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 83

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> 84

<211> 483

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 84

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> 85

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 85

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> 86

<211> 459

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 86

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> 87

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 87

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> 88

<211> 456

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 88

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> 89

<211> 150

<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

145 150

<210> 90

<211> 453

<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 taa 453

<210> 91

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 91

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> 92

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 92

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> 93

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 93

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> 94

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 94

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 gcgatcgtta gcgttagcgg ctggcgcctg 360

ttcaagaaga tcagctaa 378

<210> 95

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 95

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> 96

<211> 390

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 96

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 gcgatcgtga gcggctggcg gctgttcaag 360

aagattagcc atcatcacca tcaccactaa 390

<210> 97

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 97

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> 98

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 98

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 gcgatcgtta gcgtgagcgg ctggcggctg 360

ttcaagaaga ttagccatca tcaccatcac cactaa 396

<210> 99

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 99

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> 100

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 100

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> 101

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 101

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> 102

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 102

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> 103

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 103

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> 104

<211> 387

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 104

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> 105

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 105

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> 106

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 106

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> 107

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 107

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> 108

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 108

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> 109

<211> 130

<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 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> 110

<211> 393

<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 tggcgggagc ggtggctcga gcagcggtgg agttagcgtt 360

agcggctggc gcctgttcaa gaagatcagc taa 393

<210> 111

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 111

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> 112

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 112

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> 113

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 113

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> 114

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 114

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> 115

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 115

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> 116
<211> 498
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 116

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> 117
<211> 158
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 117

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 His 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 118

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 118

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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

ctcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg accctgtgga acggcgtcaa aattatagac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 119

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 119

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 Leu Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val
115 120 125

Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210> 120

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 120

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa ccgc 474

<210> 121

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 121

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Arg

145 150 155

<210> 122

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 122

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 180

atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tcgaagaggt gtttaaggtg 240

gtgtaccctg tggatgatct tcactttaag gtgatcctgc cctatggcac actggtaatc 300

gacggggtta cgccgaacat gctgaactat ttcggacggc cgtatgaagg catcgccgtg 360

ttcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg accctgtgga acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 123

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 123

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 Leu 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 124

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 124

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccgtg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 125

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 125

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

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

145 150 155

<210> 126

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 126

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atcttgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcgtc 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 127

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 127

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met Val Arg Ser

35 40 45

Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Val 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 128

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 128

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggcc 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 129

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 129

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys Gln Thr Ala Ala

1 5 10 15

Tyr Asn Leu Ala 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 130

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 130

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 180

atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccta atggcccaga tcgaagaggt gtttaaggtg 240

gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc cctatggcac actggtaatc 300

gacggggtta cgccgaacat gctgaactat ttcggacggc cgtatgaagg catcgccgta 360

ttcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg accctgtgga acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tctcccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 131

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 131

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 Leu 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

Ser Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 132

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 132

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggtaccaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 133

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 133

Asn Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn

1 5 10

<210> 134

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 134

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

1 5 10

<210> 135

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 135

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn

1 5 10

<210> 136

<211> 11

<212> PRT

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 136

Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn

1 5 10

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 137

Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn

1 5 10

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 138

Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 139

Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 140

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 140

Val Ser Gly Trp Arg Leu

1 5

<210> 141

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 141

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe

1 5

<210

> 142

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 142

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys

1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 143

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys

1 5

<210> 144

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 144

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile

1 5 10

<210> 145

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 145

Val Ser Gly Trp Arg Leu Tyr Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 146

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 146

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> 147

<211> 22

<

212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 147

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> 148

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 148

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Ser Ser Trp Lys Arg

1 5 10 15

<210> 149

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 149

Val Ser Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 150

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 150

Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 151

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<

400> 151

Val Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 152

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 152

Ser Ser Trp Lys Arg Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 153

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 153

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 154

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 154

Ser Ser Trp Lys Arg Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10 15

Ser

<210> 155

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 155

Ser Ser Trp Lys Arg Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10 15

Asn Ser

<210>

156

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 156

Ser Ser Trp Lys Arg Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val

1 5 10 15

<210> 157

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 157

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val

1 5 10 15

<210> 158

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 158

Ser Ser Trp Lys Arg Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10 15

Ser Val

<210> 159

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 159

Ser Ser Trp Lys Arg Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10 15

Asn Ser Val

<210> 160

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 160

Ser Ser Trp Lys Arg Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val

1 5 10 15

Ser

<210> 161

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 161

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser

1 5 10 15

<210> 162

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400

> 162

Ser Ser Trp Lys Arg Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10 15

Ser Val Ser

<210> 163

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 163

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> 164

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<

220><223> Synthetic

<400> 164

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10 15

<210> 165

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 165

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10

<210> 166

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 166

Ser Ser Trp Lys Arg Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10

<210> 167

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 167

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10

<210> 168

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 168

Ser Ser Trp Lys Arg Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10 15

<210

> 169

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 169

Ser Ser Trp Lys Arg Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10 15

Asn

<210> 170

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 170

Ser Ser Trp Lys Arg Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10

<210> 171

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 171

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10

<210> 172

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 172

Ser Ser Trp Lys Arg Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10 15

<210> 173

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 173

Ser Ser Trp Lys Arg Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5 10 15

<210> 174

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 174

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Val Phe Thr Leu

1 5 10 15

<210> 175

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 175

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Val Phe Thr

1 5 10

<210> 176

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 176

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Val Phe

1 5 10

<210> 177

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 177

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Val

1 5 10

<210> 178

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400

> 178

Val Ser Gly Trp Arg Leu Cys Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 179

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 179

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> 180

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 180

Ser Ser Trp Lys Arg Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 181

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 181

Ser Ser Trp Lys Arg Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 182

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 182

Ser Ser Trp Lys Arg Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 183

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 183

Ser Ser Trp Lys Arg Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr

1 5 10 15

Ile Asn Ser

<210> 184

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 184

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> 185

<211> 21

<212> PRT

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 185

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> 186

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 186

Ser Ser Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10 15

<210> 187

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 187

Ser Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Ser

1 5 10 15

<210> 188

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 188

Ser Trp Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 189

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400

> 189

Ser Ser Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys

1 5 10

<210> 190

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 190

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Tyr 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 Trp Arg Val Thr 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 His Arg Val Thr 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 Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 194

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 194

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Lys Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 195

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 195

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Arg Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 196

<211> 16

<212> PRT

<

213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 196

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Phe Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 197

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 197

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Trp Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 198

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 198

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Ser Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 199

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 199

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Gln Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 200

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 200

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Asn Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 201

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 201

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

Cys

<210> 202

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 202

Cys Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 203

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 203

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 204

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 204

Lys Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 205

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 205

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> 206

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 206

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> 207

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 207

Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
1 5 10

<210> 208

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 208

Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 209

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400>

209

Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5

<210> 210

<211> 501

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 210

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> 211

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 211

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> 212
<211> 510
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 212
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> 213

<211> 169

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 213

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> 214

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 214

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> 215

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 215

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> 216

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 216

atggtggcca tcctctggca tgagatgtgg catgaaggcc tggaagaggc atctcgtttg 60

tactttgggg aaaggaacgt gaaaggcatg tttgaggtgc tggagccctt gcatgctatg 120

atggaacggg gccccagac tctgaaggaa acatccttta tcaggccta 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> 217

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 217

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> 218

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 218

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> 219

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 219

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> 220

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 220

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val

1 5 10

<210> 221

<211

> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 221

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser

1 5 10

<210> 222

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 222

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly

1 5 10

<210> 223

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 223

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp

1 5 10

<210> 224

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 224

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Lys

1 5 10

<210> 225

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 225

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10

<210> 226

<211

> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 226

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly

1 5 10

<210> 227

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 227

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp

1 5 10 15

<210> 228

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 228

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg

1 5 10 15

<210> 229

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 229

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Lys

1 5 10 15

<210> 230

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 230

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys

1 5 10

<210> 231

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 231

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 232

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 232

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 233

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 233

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Ser

1 5 10

<210> 234

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 234

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser

1 5

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 235

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys

1 5

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 236

Met Leu Phe Arg Val Lys Ile Asn Ser

1 5

<210> 237

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 237

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Ser

1 5 10

<210> 238

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 238

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Lys Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 239

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 239

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser

1 5 10

<210> 240

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 240

Met Leu Phe Arg Val Asn Ile Asn Ser

1 5

<210> 241

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 241

Met Leu Phe Arg Val Trp Ile Asn Ser

1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 242

Leu Leu Phe Arg Val Lys Ile Asn Ser

1 5

<210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 243

Phe Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5

<210> 244

<211> 17

<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

<210> 245

<211> 18

<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

<210> 246

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 246

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser

1 5 10 15

Gly

<210> 247

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 247

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser

1 5 10 15

Gly Trp

<210> 248

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223>

Synthetic

<400> 248

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser

1 5 10 15

Gly Trp Arg

<210> 249

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 249

Ser Ser Trp Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser

1 5 10 15

Gly Trp Lys

<210> 250

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 250

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser Gly Trp Lys

1 5 10

<210> 251

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 251

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10 15

Val Ser Gly

<210> 252

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400

> 252

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> 253

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 253

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> 254

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 254

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> 255

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 255

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Tyr Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
1 5 10 15

<210> 256

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 256

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Lys Ile Asn Ser
1 5 10 15

<210> 257

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 257

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Arg Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 258

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 258

Ser Ser Trp Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Trp Ile Asn Ser

1 5 10 15

<210> 259

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 259

Ser Ser Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser Val

1 5 10 15

<210> 260

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 260

Ser Ser Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser Val

1 5 10 15

Ser

<210> 261

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 261

Ser Ser Trp Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Lys Ser

1 5 10 15

<210> 262

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 262

Lys Arg Ser Ser Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser

1 5 10 15

<210> 263

<211> 13

<212> PRT

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 263

Ser Ser Lys Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser

1 5 10

<210> 264

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 264

Lys Arg Ser Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser

1 5 10

<210> 265

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 265

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 266

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 266

Gly Ser Met Leu Phe Arg Lys Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 267

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 267

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Lys Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 268

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 268

Gly Lys 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 Lys 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 Lys 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 Lys 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 Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 273

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 273

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys

1 5 10

<210> 274

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 274

Gly Ser Met Arg Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 275

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 275

Gly Ser Met Arg Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys

1 5 10

<210> 276

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 276

Gly Asp Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 277

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 277

Gly Asp Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys

1 5 10

<210> 278

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 278

Gly Ser Met Asp Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys
1 5 10

<210> 279

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 279

Gly Ser Met Asp Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys
1 5 10

<210> 280

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 280

Gly Glu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys
1 5 10

<210> 281

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 281

Gly Ser Met Glu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys
1 5 10

<210> 282

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 282

Gly Ser Met Glu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys

1 5 10

<210> 283

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 283

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys Val Lys

1 5 10

<210> 284

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 284

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser Val Lys

1 5 10

<210> 285

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 285

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser Lys

1 5 10

<210> 286

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 286

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 287

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 287

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Lys Lys

1 5 10

<210> 288

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400

> 288

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 289

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 289

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5

<210> 290

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 290

Met Leu Phe Val Thr Ile Asn Ser Val

1 5

<210> 291

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 291

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Val Ser

1 5 10

<210> 292

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 292

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5 10

<210> 293

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 293

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5

<210> 294

<

211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 294

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5

<210> 295

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 295

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn

1 5

<210> 296

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 296

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile

1 5

<210> 297

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 297

Ser Ser Lys Arg Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Trp Ser

1 5 10 15

<210> 298

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 298

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> 299

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 299

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> 300

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 300

Val Ser Gly Trp Ala Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 301

<211>

25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 301

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> 302

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 302

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> 303

<211> 444

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 303

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> 304

<211> 148

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 304

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> 305

<211> 444

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 305

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> 306

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 306

Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 307

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 307

Asn Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 308

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 308

Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5

<210> 309

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 309

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> 310

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 310

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn 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 Ser 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 Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 313

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 313

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 314

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 314

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Lys Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 315

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 315

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Arg 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 Val Thr Ile Arg 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 Val Thr Ile Asn Asp 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 Val Thr Ile Asp 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 Ile Asn Glu 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 Ile Glu Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 321

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 321

Gly Ser Met Arg 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 Asp Phe Arg Val 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 Glu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 324

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 324

Gly Ser Met Leu Phe Arg Arg Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 325

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 325

Gly Ser Met Leu Phe Arg Asp Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 326

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 326

Gly Ser Met Leu Phe Arg Glu Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 327

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 327

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

1 5 10

<210> 328

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 328

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Glu Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 329

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 329

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 330

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 330

Gly Ser Met Leu Phe Arg Lys Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 331

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 331

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Lys Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 332

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 332

Gly Ser Met Leu 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 Val Ser 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 Val Asn Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 335

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 335

Gly Ser Lys Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 336

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 336

Gly Ser Arg Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 337

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 337

Gly Ser Met Trp Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 338

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 338

Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 339

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 339

Gly Ser Met Asn Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 340

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 340

Gly Ser Met Lys Phe Arg Val Thr Ile 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 Trp Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 342

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 342

Gly Ser Met Leu Phe Arg Ser Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 343

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 343

Gly Ser Met Leu Phe Arg Asn Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 344

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 344

Gly Ser Met Leu Phe Arg Lys Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 345

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 345

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Trp Asn Ser

1 5 10

<210> 346

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 346

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ser Asn Ser

1 5 10

<210> 347

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 347

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Asn Asn Ser

1 5 10

<210> 348

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 348

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Lys Asn Ser

1 5 10

<210> 349

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 349

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Lys Ser

1 5 10

<210> 350

<211> 634

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 350

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> 351
<211> 1902
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 351

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> 352

<211> 622

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 352

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> 353

<211> 1866

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 353

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> 354

<211> 611

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 354

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> 355

<211> 1833

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 355

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> 356

<211> 401

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 356

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> 357

<211> 1203

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 357

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> 358

<211> 395

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 358

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> 359

<211> 1185

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 359

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> 360

<211> 390

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 360

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> 361
<211> 1170
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic
<400> 361

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> 362

<211> 384

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 362

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> 363

<211> 1152

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 363

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> 364

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 364

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> 365

<211> 465

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 365

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> 366

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 366

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

1 5 10 15

<210> 367

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 367

Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Arg

1 5 10

<210> 368

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 368

Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys

1 5 10

<210> 369

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 369

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> 370

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 370

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> 371

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 371

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> 372

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> Synthetic

<400> 372

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> 373

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 373

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> 374

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 374

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> 375

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 375

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> 376

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 376

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> 377

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 377

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> 378

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 378

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> 379

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 379

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> 380

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 380

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> 381

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 381

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> 382

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 382

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> 383

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 383

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> 384

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 384

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> 385

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 385

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> 386

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 386

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> 387

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 387

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> 388

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 388

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> 389

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 389

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> 390

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 390

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> 391

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 391

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 392

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 392

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 393

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 393

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 394

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 394

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 395

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 395

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 396

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 396

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 397

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 397

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 398

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 398

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 399

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 399

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 400

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 400

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 401

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 401

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 402

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 402

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 403

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 403

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 404

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 404

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 405

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 405

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 406

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 406

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 407

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 407

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 408

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 408

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 409

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 409

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> 410

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 410

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 411

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 411

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 412

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 412

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 413

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 413

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> 414

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 414

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> 415

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 415

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> 416

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 416

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> 417

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 417

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> 418

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 418

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> 419

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 419

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> 420

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> Synthetic

<400> 420

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> 421

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 421

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> 422

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 422

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> 423

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 423

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> 424

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 424

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> 425

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 425

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> 426

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 426

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> 427

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 427

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> 428

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 428

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> 429

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 429

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> 430

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 430

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> 431

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 431

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> 432

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 432

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> 433

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 433

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> 434

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 434

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> 435

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 435

Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile

1 5 10 15

Asp

<210> 436

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 436

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> 437

<211> 58

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 437

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> 438

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 438

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> 439

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 439

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 440

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 440

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 441

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 441

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 442

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 442

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 443

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 443

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 444

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 444

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 445

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 445

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 446

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 446

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 447

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 447

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 448

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 448

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 449

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 449

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 450

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 450

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 451

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 451

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 452

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 452

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 453

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 453

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 454

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 454

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 455

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 455

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 456

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 456

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 457

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 457

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 458

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 458

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 459

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 459

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 460

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 460

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 461

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 461

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 462

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 462

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 463

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 463

Glu Gln Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 464

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 464

Ser Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 465

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 465

Gly Glu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 466

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 466

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 467

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 467

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Lys Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 468

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 468

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Arg Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 469

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 469

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Asp Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 470

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 470

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 471

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 471

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 472

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 472

Glu Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 473

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 473

Glu Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 474

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 474

Glu Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 475

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 475

Glu Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 476

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 476

Glu Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gly Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 477

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 477

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 478

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 478

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 479

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 479

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 480

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 480

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Asp Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 481

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 481

Gly Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 482

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 482

Gly Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 483

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 483

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 484

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 484

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 485

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 485

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gly Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 486

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 486

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gln Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 487

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 487

Gly Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 488

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 488

Gly Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 489

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 489

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 490

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 490

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 491

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 491

Asp Lys Leu Leu Phe Lys Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 492

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 492

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 493

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 493

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 494

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 494

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Gln Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 495

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 495

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 496

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 496

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 497

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 497

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 498

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 498

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 499

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 499

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 500

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 500

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Asn Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 501

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 501

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

1 5 10

<210> 502

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 502

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gln Lys

1 5 10

<210> 503

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 503

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gln Lys

1 5 10

<210> 504

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 504

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Lys

1 5 10

<210> 505

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 505

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Lys

1 5 10

<210> 506

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 506

Asp Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys

1 5 10

<210> 507

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 507

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu 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 Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 509

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 509

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 510

<211> 13

<212> PRT

<213

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 510

Arg Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 511

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 511

Lys Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 512

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 512

His Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 513

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 513

Gly Leu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 514

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 514

Gly Gln Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 515

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 515

Gly Thr Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 516

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 516

Gly Lys Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 517

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 517

Gly Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 518

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 518

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 519

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 519

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asp Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 520

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 520

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 521

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 521

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Thr Trp Lys

1 5 10

<210> 522

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 522

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Asn Trp Lys

1 5 10

<210> 523

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 523

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gln Trp Lys

1 5 10

<210> 524

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 524

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Pro Trp Lys

1 5 10

<210> 525

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 525

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 526

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 526

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Gln

1 5 10

<210> 527

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 527

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Asn

1 5 10

<210> 528

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 528

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Thr

1 5 10

<210> 529

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 529

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp His

1 5 10

<210> 530

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 530

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Pro

1 5 10

<210> 531

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 531

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Arg

1 5 10

<210> 532

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 532

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Asp Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 533

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 533

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Glu Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 534

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 534

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Gln Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 535

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 535

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Lys Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 536

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 536

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Arg Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 537

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 537

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Glu Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 538

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 538

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Asp Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 539

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 539

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Gln Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 540

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 540

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Asn Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 541

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 541

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Ser Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 542

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 542

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Asn Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 543

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 543

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Ser Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 544

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 544

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Trp Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 545

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 545

Gly Lys Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 546

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 546

Gly Lys Met Trp Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 547

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 547

Gly Lys Met Asn Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 548

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 548

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Tyr Lys

1 5 10

<210> 549

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 549

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Tyr Lys

1 5 10

<210> 550

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 550

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Lys Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 551

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 551

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 552

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 552

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

1 5 10

<210> 553

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 553

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

1 5 10

<210> 554

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 554

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Lys Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 555

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 555

Gly Lys Met Lys Phe Arg Val Thr Ile Arg Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 556

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 556

Arg Leu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 557

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 557

Arg Gln Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 558

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 558

Lys Leu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 559

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 559

Lys Gln Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 560

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 560

Glu Leu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 561

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 561

Asp Leu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 562

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 562

Asp Gln Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 563

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 563

Asp Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 564

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 564

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 565

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 565

Arg Lys 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

Lys Lys 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 Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 568

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 568

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Lys 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 Thr Ile Ser Lys 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 Thr Ile Gln Lys 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 Thr Ile Thr Lys 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 Lys Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 573

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 573

Gly Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 574

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 574

Arg Leu Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 575

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 575

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Arg 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 Gly Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 577

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 577

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

1 5 10

<210> 578

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 578

Glu Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Gly Arg Trp Lys

1 5 10

<210> 579

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 579

Glu Lys Met Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu 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 Arg Val Thr Ile Glu Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 581

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 581

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

1 5 10

<210> 582

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 582

Asp Lys Leu Leu Phe Lys Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 583

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 583

Asp Lys Leu Leu Phe Lys Val Thr Ile Gln Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 584

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 584

Asp Lys Leu Leu Phe Lys Val Thr Ile Gly Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 585

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 585

Asp Lys Leu Leu Phe Lys Val Thr Ile Glu Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 586

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 586

Asp Lys Leu Leu Phe Lys Val Thr Ile Glu Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 587

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 587

Lys Lys Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Trp Lys

1 5 10

<210> 588

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 588

Asp Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Arg Trp Arg

1 5 10

<210> 589

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 589

Glu Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gly Arg Trp Arg

1 5 10

<210> 590

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 590

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Arg Trp Arg

1 5 10

<210> 591

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 591

Asp Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Arg Trp Arg

1 5 10

<210> 592

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 592

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Gln Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 593

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 593

Asp Lys Met Leu Phe Arg 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 Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Glu Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 595

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 595

Asp Lys Met Leu Phe Lys Val Thr Ile Asn Lys Trp Lys
1 5 10

<210> 596

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 596

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Tyr 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210> 597

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 597

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggcggcaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 598

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 598

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Arg 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210> 599

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 599

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggctgcaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 600

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 600

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Leu 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140
Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210> 601
<211> 474
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 601
gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaccaga cagccgccta caacctggac 60
caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120
ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420
gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccagg taaccatcaa cagc 474
<210> 602
<211> 158
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 602

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Asn 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210> 603

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 603

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaccaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcga cagc 474

<210> 604

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 604

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Asn 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asp Ser
145 150 155

<210> 605

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 605

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggcagcaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 606

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 606

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Gln 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 607

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 607

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggatgcaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 608

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 608

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Met 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 609

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 609

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggcaccaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 610

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 610

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp His 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn
145 150 155

<210>

611

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 611

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggttccaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 612

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 612

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Phe 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210> 613

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 613

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggtggcaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 614

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 614

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Trp 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140
Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210> 615
<211> 474
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 615
gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60
caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120
ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 180
atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tagaagaggt gtttaaggtg 240
gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc cctatggcac actggtaatc 300
gacggggtta cgccgaacat gctgaactat ttcggacggc cgtacgaagg catcgccgtg 360

ttcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg accctgtgga acggcgccaa aattatcgac 420
gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccagg taaccatcaa cagc 474
<210> 616
<211> 158
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 616
Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140
Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210> 617
<211> 474
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 617
gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60
caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120
ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 180
atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tagaagaggt gtttaaggtg 240
gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc cctatggcac actggtaatc 300
gacggggtta cgccgaacat gctgaactat ttcggacggc cgtacgaagg catcgccgtg 360

ttcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg accctgtgga acggcgccaa aattatcgac 420
gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccagg taaccatcga cagc 474
<210> 618
<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 618

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asp Ser
145 150 155

<210> 619

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 619

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 180

atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tagaagaggt gtttaaggtg 240

gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc actatggcac actggtaatc 300

gacggggtta cgccgaacat gctgaactat ttcggacggc cgtacgaagg catcgccgtg 360

ttcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg accctgtgga acggcgccaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 620

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 620

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 621

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 621

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 180

atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tcgaagaggt gtttaaggtg 240

gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc actatggcac actggtaatc 300

gacggggtta cgccgaacat gctgaactat ttcggacggc cgtatgaagg catcgccgtg 360

ttcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg accctgtgga acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccagg taaccatcaa cagc 474

<210> 622

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 622

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 His 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140
Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210> 623
<211> 474
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 623
gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60
caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120
ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 180
atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tcgaagaggt gtttaaggtg 240
gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc actatggcac actggtaatc 300
gacggggtta cgccgaacat gctgaactat ttcggacggc cgtatgaagg catcgccgtg 360

ttcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg accctgtgga acggcgtcaa aattatcgac 420
gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccagg taaccatcga cagc 474
<210> 624
<211> 158
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 624
Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 His 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140
Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asp Ser
145 150 155

<210> 625
<211> 474
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 625
gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60
caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120
ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 180
atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tagaagaggt gtttaaggtg 240
gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc actatggcac actggtaatc 300
gacggggtta cgccgaacat gctgaactat ttcggacggc cgtacgaagg catcgccgtg 360

ttcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg accctgtgga acggcgccaa aattatcgac 420
gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccagg taaccatcaa cagc 474

<210> 626

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 626

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210> 627

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 627

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 180

atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tagaagaggt gtttaaggtg 240

gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc actatggcac actggtaatc 300

gacggggtta cgccgaacat gctgaactat ttcggacggc cgtacgaagg catcgccgtg 360

ttcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg accctgtgga acggcggcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccagg taaccatcaa cagc 474

<210> 628

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 628

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 His 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 Gly Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210> 629
<211> 470
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 629
ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60
gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120
atacaacgta tggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180
ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240
tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300
ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420
agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc 470
<210> 630
<211> 157
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 630
Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140
Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>
631

<211> 471
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 631

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60
gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120
atacaacgta tggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180
ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240
tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300
ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420
agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgatagactc g 471

<210> 632
<211> 156
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 632

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140
Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asp
145 150 155
<210> 633

<211> 471
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 633
ttcactttgg acgatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60
gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120
atacaacgta tggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180
ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240
tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattaccat atggaacttt agttatagac 300
ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 634

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 634

Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>

635

<211> 472

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 635

ttcactttgg acgatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

ataatgcgta tggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc gt 472

<210> 636

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 636

Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met Arg Met 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr

130 135 140

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

145 150 155

<210>

637

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 637

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcattcaa cttagaccca 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgta tggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ctatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccacgtta cgataaactc g 471

<210> 638

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 638

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys Gln Thr Ala Ala Phe

1 5 10 15

Asn Leu Asp Pro 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 Met 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr

130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe His Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210>

639

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 639

ttcactttgg aggatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgta tggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacaggtt aaactatttc ggtagacctt ttgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 640

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 640

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 His Tyr Gly Thr

85 90 95

Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Arg Leu Asn Tyr Phe Gly Arg

100 105 110

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

115 120 125

Gly Thr Leu Trp Asn Gly Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr

130 135 140

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

145 150 155

<210>

641

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 641

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgtg tggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tacaggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 642

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 642

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Val 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>

643

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 643

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgta tagtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 644

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 644

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr

130 135 140

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

145 150 155

<210>

645

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 645

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggctgttag tgttacgcca 120

atacaacgta tggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacaggtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 646

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 646

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 His Tyr Gly Thr
85 90 95

Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Arg 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140
Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>
647

<211> 471
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 647

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60
gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120
atacaacgta tggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180
ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240
tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300
ggtgtgactc ctaacacgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420
agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 648
<211> 157
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 648

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 His Tyr Gly Thr
85 90 95

Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Thr 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140
Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>
649

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 649

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctg ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgta tggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacaagtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccgagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 650

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 650

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 His Tyr Gly Thr
85 90 95

Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys 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 Ala Glu Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>

651

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 651

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cggcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcaggtag tgttacgcct 120

atacaacgta tggtgagatc gggagaaaac gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 652

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 652

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Gly Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Met 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>
653

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 653

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcgtacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgta tggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc tgaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacttgtt gaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aaaagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 654

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 654

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 His Tyr Gly Thr
85 90 95

Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Leu 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 Ala Lys Ile Lys Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>
655

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 655

ttcactttgg aaggtttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tgacagttag tgttacgcct 120

atacaacgta tggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atatttcact atggaacttt agttatagtc 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

ggatcaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 656

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 656

Phe Thr Leu Glu Gly Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Thr Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Met 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 Phe His Tyr Gly Thr
85 90 95

Leu Val Ile Val 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Gly Ser Ile Thr
130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>

657

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 657

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgta aggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 658

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 658

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Lys 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>

659

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 659

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgtg aggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 660

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 660

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Glu 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr

130 135 140

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

145 150 155

<210>

661

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 661

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgtg cggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 662

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 662

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Ala 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr

130 135 140

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

145 150 155

<210>

663

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 663

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgtt gtgtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 664

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 664

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Cys 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>

665

<211> 472

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 665

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgtt gggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc gt 472

<210> 666

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 666

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Trp 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>

667

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 667

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgtg gggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 668

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 668

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Gly 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>
669

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 669

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgtc atgtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 670

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 670

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 His 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140
Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>
671

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 671

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgta gtgtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 672

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 672

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Ser 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>

673

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 673

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgtc aggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 674

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 674

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Gln 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>

675

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 675

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgtc gggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 676

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 676

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Arg 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140
Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>
677

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 677

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60
gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120
atacaacgta cggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180
ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240
tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300
ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420
agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 678

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 678

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Thr 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140
Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>
679

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 679

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgtt atgtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 680

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 680

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Tyr 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>

681

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 681

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgtc tggtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 682

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 682

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Leu 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140

Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>
683

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 683

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60

gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120

atacaacgtc ctgtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180

ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240

tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300

ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420

agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 684

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 684

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Pro 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140
Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>
685

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 685

ttcactttgg aagatttcgt gggtgactgg aaacagactg cagcatacaa cttagaccaa 60
gtgttggaac agggtggagt tagttcgctt ttacagaatt tggcagttag tgttacgcct 120
atacaacgtt ttgtgagatc gggagaaaat gcattaaaaa tagacataca tgtgataata 180
ccttatgaag gattatcggc agaccaaatg gcacagatag aagaggtttt taaagttgtt 240
tacccagttg atgatcatca ctttaaagtt atattacact atggaacttt agttatagac 300
ggtgtgactc ctaacatgtt aaactatttc ggtagacctt atgaaggaat agcagttttc 360

gacggaaaga aaataacggt tactggtacg ttatggaacg gagccaagat aatagacgag 420
agattaataa cgccagacgg aagtatgagt ttccaggtta cgataaactc g 471

<210> 686

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 686

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Phe 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
130 135 140
Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210>
687

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 687

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga cgatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 688

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 688

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu
1 5 10 15

Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu
115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly
145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser

180

<210> 689

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 689

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacaag 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 690

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 690

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu

1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp

20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala

65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val

85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu

130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Lys

145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu

165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser

180

<210> 691

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 691

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacaag gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 692

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 692

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu
1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu
115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly
145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Lys Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210> 693

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220

><223> Synthetic

<400> 693

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcgagaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 694

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 694

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu

1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp

20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala

65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val

85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly

145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu

165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser

180

<210> 695

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 695

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacaagctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 696

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 696

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu
1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

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

115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly
145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210

> 697

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 697

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catccagggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 698

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 698

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu
1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu
115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly
145 150 155 160
Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175
Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210> 699
<211> 543
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 699
atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60
ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180
ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240
gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300
tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360
aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420
acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacaag 480
aagatgctgt tccgagtaac catccagaag gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543
<210> 700
<211> 181
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 700
Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu
1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp

20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala

65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val

85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu

130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Lys

145 150 155 160

Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Val Ser Gly Trp Arg Leu

165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser

180

<210> 701

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 701

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tcatgaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 702

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 702

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu
1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu
115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly

145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu

165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser

180

<210> 703

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220

><223> Synthetic

<400> 703

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacacccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 704

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 704

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu

1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp

20 25 30

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

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

145 150 155 160
Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175
Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210> 705
<211> 543
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 705
atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60
ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120
tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240
gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300
tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

aagatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 706

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 706

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu

1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp

20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala

65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val

85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu

130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly

145 150 155 160

Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu

165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser

180

<210

> 707

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 707

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcga tcccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 708

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 708

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu

1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp

20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

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

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Asp Pro Asp Gly
145 150 155 160
Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175
Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210> 709
<211> 543
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 709
atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggatt tcacactcga agatttcgtt 60
ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180
ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240
gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300
tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360
aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420
acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480
tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 710

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 710

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Asp Phe Thr Leu
1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu
115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly
145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210> 711

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 711

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactacc 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 712

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 712

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu
1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val

85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile

100 105 110

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

115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu

130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly

145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu

165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser

180

<210> 713

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220

><223> Synthetic

<400> 713

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccat cggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 714

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 714

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu
1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp

20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val

85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Ile Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu
115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly

145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210> 715

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 715

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gtgaccggct ggcggctgtg cgaacgcatt 540

ctg 543

<210> 716

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 716

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu
1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

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

115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu

130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly

145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Thr Gly Trp Arg Leu

165 170 175

Cys Glu Arg Ile Leu

180

<210

> 717

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 717

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggatt tcacactcga cgatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tcatgaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccat cggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacaagctg 360

aactatttcg gacacccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcgagaa gatcactacc 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcga tcccgacaag 480

aagatgctgt tccgagtaac catccagaag gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 718

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 718

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Asp Phe Thr Leu
1 5 10 15

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

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

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Asp Pro Asp Lys
145 150 155 160
Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175
Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210> 719
<211> 543
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 719
atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggatt tcacactcga cgatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tcatgaggat tgtccggagc 180
ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240
gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300
tttaaggtga tcctgcccat cggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacaagctg 360
aactatttcg gacacccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcgagaa gatcactacc 420
acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcga tcccgacggc 480
tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 720
<211> 181
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 720

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Asp Phe Thr Leu
1 5 10 15
Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30
Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala

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

100 105 110
Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly His Pro Tyr Glu
115 120 125

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

130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Asp Pro Asp Lys

145 150 155 160

Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Gln Lys Val Ser Gly Trp Arg Leu

165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser

180

<210> 721

<211> 522

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 721

atgaacgtga gcggctggcg gctgttcaag aagattagca acggctcgag 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 at 522

<210> 722

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 722

Met Asn Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn 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> 723

<211> 522

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 723

atgaacgtga ccggctaccg gctgttcaag aagattagca acggctcgag 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 at 522

<210> 724

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 724

Met Asn Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn 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> 725

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 725

atggtgaccg gctaccggct gttcgagaag attagcggct cgagcggtgg ctcgagcggt 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 cccccgacca tcaccatcac catcat 516

<210> 726

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 726

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

Gly Ser Ser Gly 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 His His His His His His
165 170

<210> 727

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 727

atggtgaccg gctaccggct gttcgagaag attctgggct cgagcggtgg ctcgagcggt 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 cccccgacca tcaccatcac catcat 516

<210> 728

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 728

Met Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Lys Ile Leu Gly Ser Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly 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 His His His His His His

165 170

<210> 729

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 729

atggtgagcg gctggcggct gttcaagaag attagcggct cgagcggtgg ctcgagcggt 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 cccccgacca tcaccatcac catcat 516

<210> 730

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 730

Met Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Gly Ser Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly 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 His His His His His His

165 170

<210> 731

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 731

atggtgagcg gctggcggct gttcaagaag attggcggct cgagcggtgg ctcgagcggt 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 cccccgacca tcaccatcac catcat 516

<210> 732

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 732

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

Gly Ser Ser Gly 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 His His His His His His
165 170

<210> 733
<211> 516
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 733

atggtgagcg gctggcggct gttcaagaag tcgggcggct cgagcggtgg ctcgagcggt 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 cccccgacca tcaccatcac catcat 516

<210> 734
<211> 172
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 734

Met Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ser Gly Gly Ser Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly 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 His His His His His His

165 170

<210> 735

<211> 510

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 735

atggtgagcg gctggcggct gttcaagaag ggctcgagcg gtggctcgag 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

atcaccccg accatcacca tcaccatcat 510

<210> 736

<211> 170

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 736

Met Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Gly Ser Ser Gly 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> 737

<211> 513

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400>

737

atggtgagcg gctggcggct gttcaagaag attggctcga gcggtggctc gagcggtttc 60

acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc 120

cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc 180

atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg 240

tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac 300

cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg 360

gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac 420

ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc 480

ctgatcaccc ccgaccatca ccatcaccat cat 513

<210> 738

<211> 171

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 738

Met Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Gly Ser Ser Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser

35 40 45

Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe

85 90 95

Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro

100 105 110

Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr

115 120 125

Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile

130 135 140

Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg

145 150 155 160

Leu Ile Thr Pro Asp His His His His His His

165 170

<210> 739

<211> 522

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 739

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagtcgg 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 at 522

<210> 740

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 740

Met Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ser Gly 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> 741

<211> 522

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 741

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagattg 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 at 522

<210> 742

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 742

Met Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Gly 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> 743

<211> 516

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 743

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagggct cgagcggtgg ctcgagcggt 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 cccccgacca tcaccatcac catcat 516

<210> 744

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 744

Met Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Gly Ser Ser Gly

1 5 10 15

Gly Ser Ser Gly 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 His His His His His His

165 170

<210> 745

<211> 518

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 745

atggtttccg tgagcggctg gcggctgttc aagaagattg gctcgagcgg tggctcgagc 60

ggtttcacac tcgacgattt cgttggggac tgggaacaga cagccgccta caacctggac 120

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 180

ccgatcatga ggattgtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 240

atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tcgaagaggt gtttaaggtg 300

gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc cctatggcac actggtaatc 360

gacggggtta cgccgaacaa gctgaactat ttcggacggc cgtatgaagg catcgccgtg 420

ttcgacggca aaaagatcac taccacaggg accctgtgga acggcaacaa aattatcgac 480

gagcgcctga tcacccccga ccatcaccat caccatca 518

<210> 746

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 746

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

Gly Gly Ser Ser Gly Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu
20 25 30

Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val
35 40 45

Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg
50 55 60

Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile
65 70 75 80

Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu
85 90 95

Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile
100 105 110

Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu
115 120 125

Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys
130 135 140

Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp
145 150 155 160

Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp His His His His His His
165 170

<210> 747

<211> 513

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 747

atgaacgtga gcggctggcg gctgttcaag aagattagca acggctcgag cggttcgttc 60

acactcgacg atttcgttgg ggactgggaa cagacagccg cctacaacct ggaccaagtc 120

cttgaacagg gaggtgtgtc cagtttgctg cagaatctcg ccgtgtccgt aactccgatc 180

atgaggattg tccggagcgg tgaaaatgcc ctgaagatcg acatccatgt catcatcccg 240

tatgaaggtc tgagcgccga ccaaatggcc cagatcgaag aggtgtttaa ggtggtgtac 300

cctgtggatg atcatcactt taaggtgatc ctgccctatg gcacactggt aatcgacggg 360

gttacgccga acaagctgaa ctatttcgga cggccgtatg aaggcatcgc cgtgttcgac 420

ggcaaaaaga tcactaccac agggaccctg tggaacggca acaaaattat cgacgagcgc 480

ctgatcaccc ccgaccatca ccatcaccat cat 513

<210> 748

<211> 171

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 748

Met Asn Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Ser Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr
20 25 30

Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser
35 40 45

Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg Ile Val
50 55 60

Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro
65 70 75 80

Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe
85 90 95

Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro
100 105 110

Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr
115 120 125

Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile
130 135 140
Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg
145 150 155 160
Leu Ile Thr Pro Asp His His His His His His
165 170

<210> 749
<211> 516
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 749
atgaacgtga gcggctggcg gctgttcaag aagattagca acggctcgag cggtggctcg 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 cccccgacca tcaccatcac catcat 516
<210> 750
<211> 172
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 750
Met Asn Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn Gly Ser
1 5 10 15
Ser Gly Gly Ser 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 His His His His His His

165 170

<210> 751

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 751

atgaacgtga gcggctggcg gctgttcaag aagattagca acggctcgag cggtggctcg 60

ggtttcacac tcgacgattt cgttggggac tgggaacaga cagccgccta caacctggac 120

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 180

ccgatcatga ggattgtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 240

atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tcgaagaggt gtttaaggtg 300

gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc cctatggcac actggtaatc 360

gacggggtta cgccgaacaa gctgaactat ttcggacggc cgtatgaagg catcgccgtg 420

ttcgacggca aaaagatcac taccacaggg accctgtgga acggcaacaa aattatcgac 480

gagcgcctga tcaccccga ccatcaccat caccatcat 519

<210> 752

<211> 173

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 752

Met Asn Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Gly Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu
20 25 30

Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val
35 40 45

Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Met Arg
50 55 60

Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile
65 70 75 80

Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu
85 90 95

Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile
100 105 110

Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu
115 120 125

Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys
130 135 140

Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp
145 150 155 160

Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp His His His His His His
165 170

<210> 753

<211> 525

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 753

atgaacgtga gcggctggcg gctgttcaag aagattagca acggctcgag cggtggctcg 60

agcggtggtt 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 ccccgaccat caccatcacc atcat 525

<210> 754

<211> 175

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 754

Met Asn Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ser Gly 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 His His His His His His
165 170 175

<210> 755
<211> 528
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 755

atgaacgtga gcggctggcg gctgttcaag aagattagca acggctcgag cggtggctcg 60

agcggtggta gcttcacact cgacgatttc gttggggact gggaacagac agccgcctac 120
aacctggacc aagtccttga acagggaggt gtgtccagtt tgctgcagaa tctcgccgtg 180
tccgtaactc cgatcatgag gattgtccgg agcggtgaaa atgccctgaa gatcgacatc 240
catgtcatca tcccgtatga aggtctgagc gccgaccaaa tggcccagat cgaagaggtg 300
tttaaggtgg tgtaccctgt ggatgatcat cactttaagg tgatcctgcc ctatggcaca 360
ctggtaatcg acggggttac gccgaacaag ctgaactatt tcggacggcc gtatgaaggc 420
atcgccgtgt tcgacggcaa aaagatcact accacaggga ccctgtggaa cggcaacaaa 480

attatcgacg agcgcctgat caccccgac catcaccatc accatcat 528

<210> 756
<211> 176
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 756

Met Asn Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn Gly Ser
1 5 10 15
Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val Gly
20 25 30

Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln

35 40 45

Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro

50 55 60

Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe

100 105 110

Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro

115 120 125

Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe

130 135 140

Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys

145 150 155 160

Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp His His His His His His

165 170 175

<210> 757

<211> 531

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 757

atgaacgtga gcggctggcg gctgttcaag aagattagca acggctcgag cggtggctcg 60

agcggtggta gctcgttcac actcgacgat ttcgttgggg actgggaaca gacagccgcc 120

tacaacctgg accaagtcct tgaacaggga ggtgtgtcca gtttgctgca gaatctcgcc 180

gtgtccgtaa ctccgatcat gaggattgtc cggagcggtg aaaatgccct gaagatcgac 240

atccatgtca tcatcccgta tgaaggtctg agcgccgacc aaatggccca gatcgaagag 300

gtgtttaagg tggtgtaccc tgtggatgat catcacttta aggtgatcct gccctatggc 360

acactggtaa tcgacggggt tacgccgaac aagctgaact atttcggacg gccgtatgaa 420

ggcatcgccg tgttcgacgg caaaaagatc actaccacag ggaccctgtg gaacggcaac 480

aaaattatcg acgagcgcct gatcaccccc gaccatcacc atcaccatca t 531

<210> 758

<211> 177

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 758

Met Asn Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn Gly Ser
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val
20 25 30

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu
35 40 45

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr
50 55 60

Pro Ile Met Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp
65 70 75 80

Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala
85 90 95

Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His
100 105 110

Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr
115 120 125

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val
130 135 140

Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn
145 150 155 160

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp His His His His His
165 170 175

His

<210> 759

<211> 522

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 759

atgaacgtga gcggctggcg gctgttcaag aagattagca acggctcgag 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 acccgtatga aggcatcgcc 420

gtgttcgacg gcgagaagat cactaccaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 480

gacgagcgcc tgatcacccc cgaccatcac catcaccatc at 522

<210> 760

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 760

Met Asn Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn 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 His Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly

130 135 140

Glu 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> 761

<211> 522

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 761

atgaacgtga gcggctggcg gctgttcaag aagattagca acggctcgag 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 acccgtatga aggcatcgcc 420

gtgttcgacg gcgagaagat cactaccaca gggaccctgt ggaacggcaa caaaattatc 480

gacgagcgcc tgatcgatcc cgaccatcac catcaccatc at 522

<210> 762

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 762

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

Asp Glu Arg Leu Ile Asp Pro Asp His His His His His His
165 170

<210> 763
<211> 531
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 763
atgaacgtga gcggctggcg gctgttcaag aagattagca acggctcgag cggtggctcg 60
agcggtggta gctcgttcac actcgacgat ttcgttgggg actgggaaca gacagccgcc 120
tacaacctgg accaagtcct tgaacaggga ggtgtgtcca gtttgctgca gaatctcgcc 180

gtgtccgtaa ctccgatcat gaggattgtc cggagcggtg aaaatgccct gaagatcgac 240

atccatgtca tcatcccgta tgaaggtctg agcgccgacc aaatggccca gatcgaagag 300

gtgtttaagg tggtgtaccc tgtggatgat catcacttta aggtgatcct gccctatggc 360

acactggtaa tcgacggggt tacgccgaac aagctgaact atttcggaca cccgtatgaa 420

ggcatcgccg tgttcgacgg cgagaagatc actaccacag ggaccctgtg gaacggcaac 480

aaaattatcg acgagcgcct gatcaccccc gaccatcacc atcaccatca t 531

<210> 764

<211> 177

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 764

Met Asn Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val

20 25 30

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

35 40 45

Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly His Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val

130 135 140

Phe Asp Gly Glu Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn

145 150 155 160

Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp His His His His His

165 170 175

His

<210> 765

<211> 531

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 765

atgaacgtga gcggctggcg gctgttcaag aagattagca acggctcgag cggtggctcg 60

agcggtggta gctcgttcac actcgacgat ttcgttgggg actgggaaca gacagccgcc 120

tacaacctgg accaagtcct tgaacaggga ggtgtgtcca gtttgctgca gaatctcgcc 180

gtgtccgtaa ctccgatcat gaggattgtc cggagcggtg aaaatgccct gaagatcgac 240

atccatgtca tcatcccgta tgaaggtctg agcgccgacc aaatggccca gatcgaagag 300

gtgtttaagg tggtgtaccc tgtggatgat catcacttta aggtgatcct gccctatggc 360

acactggtaa tcgacggggt tacgccgaac aagctgaact atttcggaca cccgtatgaa 420

ggcatcgccg tgttcgacgg cgagaagatc actaccacag ggaccctgtg gaacggcaac 480

aaaattatcg acgagcgcct gatcgatccc gaccatcacc atcaccatca t 531

<210> 766

<211> 177

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 766

Met Asn Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Asn Gly Ser

1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu Asp Asp Phe Val

20 25 30

Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu

35 40 45

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

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

165 170 175
His

<210> 767
<211> 477
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 767
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 tgcactatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360
gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcgc caaaattatc 420
gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgtccttcc aggtaaccat caacagc 477

<210> 768

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 768

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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140

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

145 150 155

<210> 769

<211> 477

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 769

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 tgcactatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcgc caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgtccttcc aggtaaccat caacagc 477

<210> 770

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 770

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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140

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

145 150 155

<210> 771

<211> 477

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 771

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactggaagc agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggatagt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgcactatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcgc caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgtccttcc aggtaaccat caacagc 477

<210> 772

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 772

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 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

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

145 150 155

<210> 773

<211> 477

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 773

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactggaagc agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaagggtggt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgcactatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcgc caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgtccttcc aggtaaccat caacagc 477

<210> 774

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 774

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 Val 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

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

145 150 155

<210> 775

<211> 477

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 775

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactggaagc agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggtttgt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgcactatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcgc caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgtccttcc aggtaaccat caacagc 477

<210> 776

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 776

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 Phe 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210> 777

<211> 477

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 777

atggtcttca cactcgaaga tttcgttggg gactggaagc agacagccgc ctacaacctg 60

gaccaagtcc ttgaacaggg aggtgtgtcc agtttgctgc agaatctcgc cgtgtccgta 120

actccgatcc aaaggctggt ccggagcggt gaaaatgccc tgaagatcga catccatgtc 180

atcatcccgt atgaaggtct gagcgccgac caaatggccc agatcgaaga ggtgtttaag 240

gtggtgtacc ctgtggatga tcatcacttt aaggtgatcc tgcactatgg cacactggta 300

atcgacgggg ttacgccgaa catgctgaac tatttcggac ggccgtatga aggcatcgcc 360

gtgttcgacg gcaaaaagat cactgtaaca gggaccctgt ggaacggcgc caaaattatc 420

gacgagcgcc tgatcacccc cgacggctcc atgtccttcc aggtaaccat caacagc 477

<210> 778

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 778

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 Leu 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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

130 135 140

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

145 150 155

<210> 779

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 779

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga cgatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacaagctg 360

aactatttcg gacacccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcgagaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 780

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 780

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu

1 5 10 15

Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp

20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala

65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val

85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile

100 105 110

Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly His Pro Tyr Glu

115 120 125

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

130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly

145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu

165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser

180

<210> 781

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 781

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggatt tcacactcga cgatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacaagctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcgagaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 782

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 782

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Asp Phe Thr Leu
1 5 10 15

Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu
115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Glu Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly
145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210> 783

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 783

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggatt tcacactcga cgatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacaagctg 360

aactatttcg gacacccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 784

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 784

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Asp Phe Thr Leu
1 5 10 15

Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95
Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110
Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly His Pro Tyr Glu

115 120 125
Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
130 135 140
Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly
145 150 155 160
Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175
Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210>

> 785

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 785

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggatt tcacactcga cgatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacacccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcgagaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 786

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 786

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Asp Phe Thr Leu
1 5 10 15

Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly His Pro Tyr Glu
115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Glu Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly
145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210> 787

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 787

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggatt tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacaagctg 360

aactatttcg gacacccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcgagaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 788

<211> 170

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 788

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> 789

<211> 170

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 789

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> 790

<211> 102

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400>

790

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> 791

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 791

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> 792
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 792
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
> 793
<211> 148
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 793
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> 794

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 794

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> 795

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 795

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> 796

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 796

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> 797

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 797

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> 798

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 798

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> 799
<211> 46
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 799

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> 800
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 800

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> 801
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic

<400> 801

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> 802
<211> 181
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 802

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Asp Phe Thr Leu
1 5 10 15
Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

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

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

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210> 803

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 803

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggatt tcacactcga cgatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacaagctg 360

aactatttcg gacacccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcgagaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 804

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 804

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Asp Phe Thr Leu
1 5 10 15

Asp Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

Asp Gly Val Thr Pro Asn Lys Leu Asn Tyr Phe Gly His Pro Tyr Glu

115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Glu Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly
145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210

> 805

<211> 999

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 805

atgaaacatc atcaccatca ccacgcagaa atcggtactg gctttccatt cgacccccat 60

tatgtggaag tcctgggcga gcgcatgcac tacgtcgatg ttggtccgcg cgatggcacc 120

cctgtgctgt tcctgcacgg taacccgacc tcctcctacg tgtggcgcaa catcatcccg 180

catgttgcac cgacccatcg ctgcattgct ccagacctga tcggtatggg caaatccgac 240

aaaccagacc tgggttattt cttcgacgac cacgtccgct tcatggatgc cttcatcgaa 300

gccctgggtc tggaagaggt cgtcctggtc attcacgact ggggctccgc tctgggtttc 360

cactgggcca agcgcaatcc agagcgcgtc aaaggtattg catttatgga gttcatccgc 420

cctatcccga cctgggacga atggccagaa tttgcccgcg agaccttcca ggccttccgc 480

accaccgacg tcggccgcaa gctgatcatc gatcagaacg tttttatcga gggtacgctg 540

ccgatgggtg tcgtccgccc gctgactgaa gtcgagatgg accattaccg cgagccgttc 600

ctgaatcctg ttgaccgcga gccactgtgg cgcttcccaa acgagctgcc aatcgccggt 660

gagccagcga acatcgtcgc gctggtcgaa gaatacatgg actggctgca ccagtcccct 720

gtcccgaagc tgctgttctg gggcacccca ggcgttctga tcccaccggc cgaagccgct 780

cgcctggcca aaagcctgcc taactgcaag gctgtggaca tcggcccggg tctgaatctg 840

ctgcaagaag acaacccgga cctgatcggc agcgagatcg cgcgctggct gtcgacgctc 900

gagatttccg gcgagccaac cactagcgat aacggctcca tgctgttccg agtaaccatc 960

aacagcgtta gcggctggcg cctgttcaag aagatcagc 999

<210> 806

<211> 333

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 806

Met Lys His His His His His His Ala Glu Ile Gly Thr Gly Phe Pro
1 5 10 15

Phe Asp Pro His Tyr Val Glu Val Leu Gly Glu Arg Met His Tyr Val
20 25 30

Asp Val Gly Pro Arg Asp Gly Thr Pro Val Leu Phe Leu His Gly Asn
35 40 45

Pro Thr Ser Ser Tyr Val Trp Arg Asn Ile Ile Pro His Val Ala Pro
50 55 60

Thr His Arg Cys Ile Ala Pro Asp Leu Ile Gly Met Gly Lys Ser Asp
65 70 75 80

Lys Pro Asp Leu Gly Tyr Phe Phe Asp Asp His Val Arg Phe Met Asp
85 90 95

Ala Phe Ile Glu Ala Leu Gly Leu Glu Glu Val Val Leu Val Ile His
100 105 110

Asp Trp Gly Ser Ala Leu Gly Phe His Trp Ala Lys Arg Asn Pro Glu
115 120 125

Arg Val Lys Gly Ile Ala Phe Met Glu Phe Ile Arg Pro Ile Pro Thr
130 135 140

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

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

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

<210> 807

<211> 543
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic

<400> 807

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactgga agcagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 808

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 808

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu
1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

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

115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu

130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly

145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu

165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser

180

<210> 809

<211> 543

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 809

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggc gccagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacggccgta tgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 810

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 810

Glu Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 811

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 811

Glu Lys Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 812

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 812

Glu Lys Leu Leu Phe Arg Val Thr Ile Glu Ser Tyr Lys

1 5 10

<210> 813

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 813

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu

1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Arg Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp

20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala

65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

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

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175
Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210> 814
<211> 543
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 814
atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60
ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120
tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240
gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300
tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360
aactatttcg gacggccgtt cgaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420
acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480
tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540
agc 543

<210> 815

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 815

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu
1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

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

115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly
145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu
165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser
180

<210

> 816

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 816

Asp Lys Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 817

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 817

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> 818

<

211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 818

Lys Lys Ile Thr Thr Thr Gly Thr Leu

1 5

<210> 819

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 819

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

1 5 10 15

<210> 820

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 820

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> 821

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 821

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> 822
<211> 654
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 822

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> 823
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic
<400> 823

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> 824
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 824
Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
1 5 10
<210> 825
<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 825

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile

1 5 10

<210> 826

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 826

Val Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser

1 5 10

<210> 827

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 827

Gly Lys Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Lys

1 5 10

<210> 828

<211> 543

<212> DNA

<213>

Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 828

atgaaacatc accatcacca tcatgcgatc gccatggtct tcacactcga agatttcgtt 60

ggggactggg aacagacagc cgcctacaac ctggaccaag tccttgaaca gggaggtgtg 120

tccagtttgc tgcagaatct cgccgtgtcc gtaactccga tccaaaggat tgtccggagc 180

ggtgaaaatg ccctgaagat cgacatccat gtcatcatcc cgtatgaagg tctgagcgcc 240

gaccaaatgg cccagatcga agaggtgttt aaggtggtgt accctgtgga tgatcatcac 300

tttaaggtga tcctgcccta tggcacactg gtaatcgacg gggttacgcc gaacatgctg 360

aactatttcg gacggccgtg ggaaggcatc gccgtgttcg acggcaaaaa gatcactgta 420

acagggaccc tgtggaacgg caacaaaatt atcgacgagc gcctgatcac ccccgacggc 480

tccatgctgt tccgagtaac catcaacggc gttagcggct ggcgcctgtt caagaagatc 540

agc 543

<210> 829

<211> 181

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 829

Met Lys His His His His His His Ala Ile Ala Met Val Phe Thr Leu
1 5 10 15

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
20 25 30

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
35 40 45

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
50 55 60

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
65 70 75 80

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
85 90 95

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
100 105 110

Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Trp Glu
115 120 125

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
130 135 140

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly
145 150 155 160

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Gly Val Ser Gly Trp Arg Leu

165 170 175

Phe Lys Lys Ile Ser

180

<210> 830

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 830

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> 831

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 831

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> 832

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 832

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> 833

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 833

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> 834
<211> 423
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 834
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> 835
<211> 140
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 835
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> 836

<211> 432

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 836

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> 837

<211> 143

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 837

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> 838

<211> 483

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 838

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 caccccgac 480

taa 483

<210> 839

<211> 160

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 839

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> 840

<211> 495

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 840

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> 841

<211> 164

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 841

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> 842

<211> 507
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 842
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> 843
<211> 168
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic

<400> 843

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> 844

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 844

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> 845

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 845

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> 846

<211> 531

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 846

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> 847

<211> 176

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 847

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> 848
<211> 543
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 848

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
taa 543

<210> 849
<211> 180

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 849

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> 850

<211> 537

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 850

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> 851

<211> 178

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 851

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> 852
<211> 486
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400
> 852
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> 853
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 853
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> 854
<211> 498
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 854
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> 855

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 855

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> 856

<211> 510

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 856

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> 857

<211> 169

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 857

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> 858
<211> 504
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 858
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> 859
<211> 167
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic

<400> 859

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> 860

<211> 501

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 860

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 caccccgac 480

catcaccatc accatcatta a 501

<210> 861

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 861

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> 862

<211> 513

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 862

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> 863

<211> 170

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 863

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> 864

<211> 525

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 864

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> 865

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 865

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> 866

<211> 537

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 866

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> 867
<211> 178
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 867

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> 868

<211> 549

<

212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 868

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> 869

<211> 182

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 869

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> 870

<211> 555

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 870

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> 871

<211> 184

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 871

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> 872

<211> 561

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 872

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

catcaccatc accatcatta a 561

<210> 873

<211> 186

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 873

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> 874

<211> 507

<212

> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 874

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> 875

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 875

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> 876

<211> 519

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 876

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> 877

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 877

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> 878

<211> 525

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 878

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> 879

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 879

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> 880
<211> 531
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic
<400> 880
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> 881

<211> 176

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 881

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> 882

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 882

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> 883

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 883

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> 884

<211> 501

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 884

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> 885

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 885

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> 886

<211> 510

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 886

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> 887

<211> 169

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 887

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> 888

<211> 507

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 888

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> 889

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 889

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> 890
<211> 498
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 890
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> 891
<211> 165
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic

<400> 891

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> 892

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 892

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> 893

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 893

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> 894

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 894

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> 895

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 895

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> 896
<211> 498
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 896
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> 897
<211> 165
<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 897

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> 898

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 898

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> 899

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 899

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

> 900

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 900

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Arg

1 5 10

<210> 901

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 901

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Arg Arg Ile Ser

1 5 10

<210> 902

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 902

Gly Arg Leu Leu Phe Val Val Val Ile Glu Arg Tyr Arg

1 5 10

<210> 903

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 903

Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Arg Arg Ile Ser Cys

1 5 10

<210> 904

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 904

Gly Arg Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Trp Arg Cys

1 5 10

<210> 905

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 905

Gly Arg Leu Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Arg Tyr Arg Cys

1 5 10

<210> 906

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 906

Gly Lys Leu Leu Phe Val Val Val Ile Glu Lys Tyr Lys

1 5 10

<210> 907

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 907

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> 908

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 908

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> 909

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 909

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> 910
<211> 468
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 910

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> 911
<211> 155
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 911

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> 912
<211> 468
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 912
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> 913

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 913

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> 914

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 914

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> 915

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 915

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> 916

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 916

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> 917

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 917

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> 918
<211> 468

<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 918

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> 919
<211> 155
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 919

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> 920

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 920

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> 921

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 921

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> 922

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 922

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> 923

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 923

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> 924
<211> 468

<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 924

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> 925
<211> 155
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 925

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> 926
<211> 468

<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 926

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> 927
<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 927

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> 928

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 928

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> 929

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 929

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> 930

<211> 468

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 930

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> 931

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 931

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> 932
<211> 327

<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 932

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> 933
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 933

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> 934

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220

><223> Synthetic

<400> 934

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Thr Gln Arg Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140
Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155
<210> 935
<211> 158
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 935
Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Asn 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140
Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155
<210> 936
<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 936

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccaag taaccatcaa cagc 474

<210> 937

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 937

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

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

145 150 155

<210> 938

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 938

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgccaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 939

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 939

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 940

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 940

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaccaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcga cagc 474

<210> 941

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 941

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Asn 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140
Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asp Ser

145 150 155
<210> 942

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 942

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60
caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120
ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccaagtcatc 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 943

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 943

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Asn 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asp Ser

145 150 155

<210> 944

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 944

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccaagtcatc 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 945

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 945

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met Val Arg Ser
35 40 45

Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile Gln 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 946

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 946

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga aactcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccacgtcatc 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccgtcaa cagc 474

<210> 947

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 947

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

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Val Asn Ser

145 150 155

<210> 948

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 948

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga aggtcgacat 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 tgcaacaggg accctgtgga acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 949

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 949

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met Val Arg Ser
35 40 45

Gly Glu Asn Ala Leu Lys Val 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 Ala
115 120 125

Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn
145 150 155

<210> 950

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 950

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggttggtccg 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 acggcgccaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 951

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 951

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

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 952

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 952

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 180

atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tcgaagaggt gtttaaggtg 240

gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc cctatggcac actggtaatc 300

gacggggtta cgccgaacat gctgaactat ttcggacggc cgtatgaagg catcgccgcg 360

ttcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg accctgtgga acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 953

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 953

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 Ala Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val

115 120 125

Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 954

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 954

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggcc tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccaagtcatc 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 955

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 955

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Ala Trp Lys 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 Met Val Arg Ser
35 40 45
Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile Gln 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140
Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155
<210> 956
<211> 474
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 956
gtcttcacac tcgaagattt cgtaggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60
caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcagg atctcgccgt gtccgtaact 120
ccgacccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420
gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474
<210> 957
<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 957

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Asp Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Thr Gln Arg Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155

<210> 958

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 958

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggagacaga ctgccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcgga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccaccaa cagc 474

<210> 959

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 959

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

Arg Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Thr Asn Ser

145 150 155

<210> 960

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 960

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggtc 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 180

atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tcgaagaggt gtttaaggtg 240

gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc cctatggcac actggtaatc 300

gacggggtta cgccgaacac gctgaactat ttcggacggc cgtatgaagg catcgccgtg 360

ctcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg accctgtgga acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 961

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 961

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys Gln Thr Ala Ala

1 5 10 15

Tyr Asn Leu Val 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 Met 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 Thr Leu Asn Tyr Phe Gly

100 105 110

Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Leu Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val

115 120 125

Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 962

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 962

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgaaccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 180

atcccgtatg gaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tcgaagaggt gtttaaggtg 240

gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc cctatggcac actggtaatc 300

gacggggtta cgccgaacat gctgaactat ttcggacggc cgtatgaagg catcgccgtg 360

ttcgacggca aaaagatcac tgtgacaggg accctgtgga acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 963

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 963

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Asn Gln Arg Met Val Arg Ser

35 40 45

Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Gly

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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn

145 150 155

<210> 964

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 964

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga acctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa agtgccctga 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 965

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 965

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met Val Arg Ser
35 40 45

Gly Glu Ser 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 966

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 966

gtcttcacac acgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg 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 acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 967

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 967

Val Phe Thr His Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys 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 Met 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 Val Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 968

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 968

Gly Thr Cys Thr Thr Cys Ala Cys Ala Cys Thr Cys Gly Ala Ala Gly
1 5 10 15

Ala Thr Thr Thr Cys Gly Thr Thr Gly Gly Gly Gly Ala Cys Thr Gly
20 25 30

Gly Ala Ala Ala Cys Ala Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys
35 40 45

Thr Ala Cys Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly
50 55 60

Thr Cys Cys Thr Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly
65 70 75 80

Thr Gly Thr Gly Thr Cys Cys Ala Gly Thr Thr Thr Gly Cys Thr Gly
85 90 95

Cys Ala Gly Ala Ala Thr Cys Thr Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Thr
100 105 110

Cys Cys Gly Thr Ala Ala Cys Thr Cys Cys Gly Ala Thr Cys Cys Ala
115 120 125

Ala Ala Gly Gly Ala Thr Gly Gly Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly Cys
130 135 140

Gly Gly Thr Gly Ala Ala Ala Ala Thr Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala
145 150 155 160

Ala Gly Ala Thr Cys Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala Thr Gly Thr
165 170 175

Cys Ala Thr Cys Ala Thr Cys Cys Cys Gly Thr Ala Thr Gly Ala Ala

180 185 190

Gly Gly Thr Cys Thr Gly Ala Gly Cys Gly Cys Cys Gly Ala Cys Cys

195 200 205

Ala Ala Ala Thr Gly Gly Cys Cys Cys Ala Gly Ala Thr Cys Gly Ala

210 215 220

Ala Gly Ala Gly Gly Thr Gly Thr Thr Thr Ala Ala Gly Gly Thr Gly

225 230 235 240

Gly Thr Gly Thr Ala Cys Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Ala Thr Gly

245 250 255

Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Cys Thr Thr Thr Ala Ala Gly Gly Thr

260 265 270

Gly Ala Thr Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Thr Ala Thr Gly Gly Cys

275 280 285

Ala Cys Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Ala Thr Cys Gly Ala Cys Gly

290 295 300

Gly Gly Gly Thr Thr Ala Cys Gly Cys Cys Gly Ala Ala Cys Ala Thr

305 310 315 320

Gly Cys Thr Gly Ala Ala Cys Thr Ala Thr Thr Thr Cys Gly Gly Ala

325 330 335

Cys Gly Gly Cys Cys Gly Thr Ala Thr Gly Ala Ala Gly Gly Cys Ala

340 345 350

Thr Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Thr Thr Cys Gly Ala Cys Gly Gly

355 360 365

Cys Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Cys Thr Gly Thr Ala

370 375 380

Ala Cys Ala Gly Gly Gly Ala Cys Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Ala

385 390 395 400

Ala Cys Gly Gly Cys Gly Thr Cys Ala Ala Ala Ala Thr Thr Ala Thr

405 410 415

Cys Gly Ala Cys Gly Ala Gly Cys Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys

420 425 430

Ala Cys Cys Cys Cys Cys Gly Ala Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala

435 440 445

Thr Gly Thr Cys Cys Thr Thr Cys Cys Gly Ala Gly Thr Ala Ala Cys

450 455 460

Cys Ala Thr Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys

465 470

<210> 969

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 969

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

130 135 140

Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser

145 150 155

<210> 970

<211> 474

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 970

gtcttcacac tcgaagattt cgttggggac tggaaacaga cagccgccta caacctggac 60

caagtccttg aacagggagg tgtgtccagt ttgctgcaga atctcgccgt gtccgtaact 120

ccgatccaaa ggatggtccg gagcggtgaa aatgccctga agatcgacat ccatgtcatc 180

atcccgtatg aaggtctgag cgccgaccaa atggcccaga tcgaagaggt gtttaaggtg 240

gtgtaccctg tggatgatca tcactttaag gtgatcctgc actatggcac actggtaatc 300

gacggggtta cgccgaacat gctgaactat ttcggacggc cgtatgaagg catcgccgtg 360

ttcgacggca aaaagatcac tgtaacaggg accctgtgga acggcgtcaa aattatcgac 420

gagcgcctga tcacccccga cggctccatg tccttccgag taaccatcaa cagc 474

<210> 971

<211> 906

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 971

atgaactcct tctccacaag cgccttcggt ccagttgcct tctccctggg cctgctcctg 60

gtgttgcctg ctgccttccc tgccccagac tacaaagacc atgacggtga ttataaagat 120

catgacatcg attacaagga tgacgatgac aagagagtcc aacctactga atctattgtt 180

agatttccta atattactaa tctttgtcct tttggcgagg tgttcaatgc caccagattc 240

gcctctgtgt acgcctggaa ccggaagcgg atcagcaatt gcgtggccga ctactccgtg 300

ctgtacaact ccgccagctt cagcaccttc aagtgctacg gcgtgtcccc taccaagctg 360

aacgacctgt gcttcacaaa cgtgtacgcc gacagcttcg tgatccgggg agatgaagtg 420

cggcagattg cccctggaca gacaggcaag atcgccgact acaactacaa gctgcccgac 480

gacttcaccg gctgtgtgat tgcctggaac agcaacaacc tggactccaa agtcggcggc 540

aactacaatt acctgtaccg gctgttccgg aagtccaatc tgaagccctt cgagcgggac 600

atctccaccg agatctatca ggccggcagc acccctgta acggcgtgga aggcttcaac 660

tgctacttcc cactgcagtc ctacggcttt cagcccacaa atggcgtggg ctatcagccc 720

tacagagtgg tggtgctgag cttcgaactg ctgcatgccc ctgccacagt gtgcggccct 780

aagaaaagca ccaatctcgt gaagaacaaa tgcgtgaact tcgggagctc cggtggtggc 840

gggagcggag gtggaggctc gagcggtggc aagctcctgt tcacggtaac catcgagaag 900

tataag 906

<210> 972

<211> 302

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 972

Met Asn Ser Phe Ser Thr Ser Ala Phe Gly Pro Val Ala Phe Ser Leu
1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Val Leu Pro Ala Ala Phe Pro Ala Pro Asp Tyr Lys
20 25 30

Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp
35 40 45

Asp Asp Lys Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser Ile Val Arg Phe Pro Asn
50 55 60

Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val Phe Asn Ala Thr Arg Phe
65 70 75 80

Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg Ile Ser Asn Cys Val Ala
85 90 95

Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser Phe Ser Thr Phe Lys Cys
100 105 110

Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp Leu Cys Phe Thr Asn Val
115 120 125

Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Ile Ala
130 135 140

Pro Gly Gln Thr Gly Lys Ile Ala Asp Tyr Asn Tyr Lys Leu Pro Asp
145 150 155 160

Asp Phe Thr Gly Cys Val Ile Ala Trp Asn Ser Asn Asn Leu Asp Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ser Thr Pro Cys Asn Gly Val Glu Gly Phe Asn Cys Tyr Phe Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu Val Lys Asn Lys Cys Val

260 265 270

Asn Phe Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser

275 280 285

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

290 295 300

<210> 973

<211> 906

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 973

atgaactcct tctccacaag cgccttcggt ccagttgcct tctccctggg cctgctcctg 60

gtgttgcctg ctgccttccc tgccccagtc tccgtgagcg gctggcggct gttcaagaag 120

attagcggga gctccggtgg tggcgggagc ggaggtggag gctcgagcgg tagagtccaa 180

cctactgaat ctattgttag atttcctaat attactaatc tttgtccttt tggcgaggtg 240

ttcaatgcca ccagattcgc ctctgtgtac gcctggaacc ggaagcggat cagcaattgc 300

gtggccgact actccgtgct gtacaactcc gccagcttca gcaccttcaa gtgctacggc 360

gtgtccccta ccaagctgaa cgacctgtgc ttcacaaacg tgtacgccga cagcttcgtg 420

atccggggag atgaagtgcg gcagattgcc cctggacaga caggcaagat cgccgactac 480

aactacaagc tgcccgacga cttcaccggc tgtgtgattg cctggaacag caacaacctg 540

gactccaaag tcggcggcaa ctacaattac ctgtaccggc tgttccggaa gtccaatctg 600

aagcccttcg agcgggacat ctccaccgag atctatcagg ccggcagcac cccttgtaac 660

ggcgtggaag gcttcaactg ctacttccca ctgcagtcct acggctttca gcccacaaat 720

ggcgtgggct atcagcccta cagagtggtg gtgctgagct tcgaactgct gcatgccccct 780

gccacagtgt gcggccctaa gaaaagcacc aatctcgtga agaacaaatg cgtgaacttc 840

gactacaaag accatgacgg tgattataaa gatcatgaca tcgattacaa ggatgacgat 900

gacaag 906

<210> 974

<211> 302

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 974

Met Asn Ser Phe Ser Thr Ser Ala Phe Gly Pro Val Ala Phe Ser Leu
1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Val Leu Pro Ala Ala Phe Pro Ala Pro Val Ser Val
20 25 30

Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser Gly Ser Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser
50 55 60

Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val
65 70 75 80

Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg
85 90 95

Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser
100 105 110

Phe Ser Thr Phe Lys Cys Tyr Gly Val Ser Pro Thr Lys Leu Asn Asp
115 120 125

Leu Cys Phe Thr Asn Val Tyr Ala Asp Ser Phe Val Ile Arg Gly Asp
130 135 140

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

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

Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp
275 280 285
Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
290 295 300

<210> 975
<211> 906
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 975

atgaactcct tctccacaag cgccttcggt ccagttgcct tctccctggg cctgctcctg 60
gtgttgcctg ctgccttccc tgccccaggc aagctcctgt tcacggtaac catcgagaag 120
tataagggga gctccggtgg tggcgggagc ggaggtggag gctcgagcgg tagagtccaa 180

cctactgaat ctattgttag atttcctaat attactaatc tttgtccttt tggcgaggtg 240
ttcaatgcca ccagattcgc ctctgtgtac gcctggaacc ggaagcggat cagcaattgc 300
gtggccgact actccgtgct gtacaactcc gccagcttca gcaccttcaa gtgctacggc 360

gtgtccccta ccaagctgaa cgacctgtgc ttcacaaacg tgtacgccga cagcttcgtg 420

atccggggag atgaagtgcg gcagattgcc cctggacaga caggcaagat cgccgactac 480

aactacaagc tgcccgacga cttcaccggc tgtgtgattg cctggaacag caacaacctg 540

gactccaaag tcggcggcaa ctacaattac ctgtaccggc tgttccggaa gtccaatctg 600

aagcccttcg agcgggacat ctccaccgag atctatcagg ccggcagcac cccttgtaac 660

ggcgtggaag gcttcaactg ctacttccca ctgcagtcct acggctttca gcccacaaat 720

ggcgtgggct atcagcccta cagagtggtg gtgctgagct tcgaactgct gcatgccccc 780

gccacagtgt gcggccctaa gaaaagcacc aatctcgtga agaacaaatg cgtgaacttc 840

gactacaaag accatgacgg tgattataaa gatcatgaca tcgattacaa ggatgacgat 900

gacaag 906

<210> 976

<211> 300

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 976

Met Asn Ser Phe Ser Thr Ser Ala Phe Gly Pro Val Ala Phe Ser Leu
1 5 10 15

Gly Leu Leu Leu Val Leu Pro Ala Ala Phe Pro Ala Pro Gly Lys Leu
20 25 30

Leu Phe Thr Val Thr Ile Glu Lys Tyr Lys Gly Ser Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Arg Val Gln Pro Thr Glu Ser
50 55 60

Ile Val Arg Phe Pro Asn Ile Thr Asn Leu Cys Pro Phe Gly Glu Val
65 70 75 80

Phe Asn Ala Thr Arg Phe Ala Ser Val Tyr Ala Trp Asn Arg Lys Arg
85 90 95

Ile Ser Asn Cys Val Ala Asp Tyr Ser Val Leu Tyr Asn Ser Ala Ser
100 105 110

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

115 120 125

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

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

Leu His Ala Pro Ala Thr Val Cys Gly Pro Lys Lys Ser Thr Asn Leu
260 265 270
Val Lys Asn Lys Cys Val Asn Phe Asp Tyr Lys Asp His Asp Gly Asp
275 280 285
Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
290 295 300

<210> 977
<211> 1914
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 977
atggactcgg gccgggactt cctgaccctg cacggcctac aggatgatga ggatctacag 60

gcgctgctga agggcagcca gctcctgaag gtgaagtcca gctcatggag gagagagcgg 120

ttctacaagt tgcaggagga ctgcaagacc atctggcagg agtcccgcaa ggtcatgcgg 180

accccggagt cccagctgtt ctccatcgag gacattcagg aggtgcgaat ggggcaccgc 240

acggagggtc tggagaagtt cgcccgtgat gtgcccgagg accgctgctt ctccattgtc 300

ttcaaggacc agcgcaatac actagacctc atcgccccat cgccagctga tgcccagcac 360

tgggtgctgg ggctgcacaa gatcatccac cactcaggct ccatggacca gcgtcagaag 420

ctacagcact ggattcactc ctgcttgcga aaagctgaca aaaacaagga caacaagatg 480

agcttcaagg agctgcagaa cttcctgaag gagctcaaca tccagctcgg ctcttcaggc 540

gcagaaatcg gtactggctt tccattcgac ccccattatg tggaagtcct gggcgagcgc 600

atgcactacg tcgatgttgg tccgcgcgat ggcacccctg tgctgttcct gcacggtaac 660

ccgacctcct cctacgtgtg gcgcaacatc atcccgcatg ttgcaccgac ccatcgctgc 720

attgctccag acctgatcgg tatgggcaaa tccgacaaac cagacctggg ttatttcttc 780

gacgaccacg tccgcttcat ggatgccttc atcgaagccc tgggtctgga agaggtcgtc 840

ctggtcattc acgactgggg ctccgctctg ggtttccact gggccaagcg caatccagag 900

cgcgtcaaag gtattgcatt tatggagttc atccgcccta tcccgacctg ggacgaatgg 960

ccagaatttg cccgcgagac cttccaggcc ttccgcacca ccgacgtcgg ccgcaagctg 1020

atcatcgatc agaacgtttt tatcgagggt acgctgccga tgggtgtcgt ccgcccgctg 1080

actgaagtcg agatggacca ttaccgcgag ccgttcctga atcctgttga ccgcgagcca 1140

ctgtggcgct tcccaaacga gctgccaatc gccggtgagc cagcgaacat cgtcgcgctg 1200

gtcgaagaat acatggactg gctgcaccag tcccctgtcc cgaagctgct gttctggggc 1260

accccaggcg ttctgatccc accggccgaa gccgctcgcc tggccaaaag cctgcctaac 1320

tgcaaggctg tggacatcgg cccgggtctg aatctgctgc aagaagacaa cccggacctg 1380

atcggcagcg agatcgcgcg ctggctgtcg acgctggaga tttccggcgg ctcgagcggt 1440

gtcttcactt tggaagattt cgtgggtgac tggaaacaga ctgcagcata caacttagac 1500

caagtgttgg aacagggtgg agttagttcg cttttacaga atttggcagt tagtgttacg 1560

cctatacaac gtatggtgag atcgggagaa aatgcattaa aaatagacat acatgtgata 1620

ataccttatg aaggattatc ggcagaccaa atggcacaga tagaagaggt ttttaaagtt 1680

gtttacccag ttgatgatca tcactttaaa gttatattac actatggaac tttagttata 1740

gacggtgtga ctcctaacat gttaaactat ttcggtagac cttatgaagg aatagcagtt 1800

ttcgacggaa agaaaataac ggttactggt acgttatgga acggagccaa gataatagac 1860

gagagattaa taacgccaga cggaagtatg agtttccagg ttacgataaa ctcg 1914

<210> 978

<211> 638

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 978

Met Asp Ser Gly Arg Asp Phe Leu Thr Leu His Gly Leu Gln Asp Asp
1 5 10 15
Glu Asp Leu Gln Ala Leu Leu Lys Gly Ser Gln Leu Leu Lys Val Lys

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

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

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

Arg Asp Gly Thr Pro Val Leu Phe Leu His Gly Asn Pro Thr Ser Ser

210 215 220

Tyr Val Trp Arg Asn Ile Ile Pro His Val Ala Pro Thr His Arg Cys
225 230 235 240

Ile Ala Pro Asp Leu Ile Gly Met Gly Lys Ser Asp Lys Pro Asp Leu
245 250 255

Gly Tyr Phe Phe Asp Asp His Val Arg Phe Met Asp Ala Phe Ile Glu
260 265 270

Ala Leu Gly Leu Glu Glu Val Val Leu Val Ile His Asp Trp Gly Ser

275 280 285

Ala Leu Gly Phe His Trp Ala Lys Arg Asn Pro Glu Arg Val Lys Gly
290 295 300

Ile Ala Phe Met Glu Phe Ile Arg Pro Ile Pro Thr Trp Asp Glu Trp
305 310 315 320

Pro Glu Phe Ala Arg Glu Thr Phe Gln Ala Phe Arg Thr Thr Asp Val
325 330 335

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

340 345 350

Pro Met Gly Val Val Arg Pro Leu Thr Glu Val Glu Met Asp His Tyr

355 360 365

Arg Glu Pro Phe Leu Asn Pro Val Asp Arg Glu Pro Leu Trp Arg Phe
370 375 380

Pro Asn Glu Leu Pro Ile Ala Gly Glu Pro Ala Asn Ile Val Ala Leu
385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Phe Trp Gly Thr Pro Gly Val Leu Ile Pro Pro Ala Glu Ala Ala

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Ile Ala Arg Trp Leu Ser Thr Leu Glu Ile Ser Gly Gly Ser Ser Gly

465 470 475 480

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys Gln Thr Ala Ala

485 490 495

Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu

500 505 510

Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Met Val Arg Ser

515 520 525

Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu

530 535 540

Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val

545 550 555 560

Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu His Tyr Gly

565 570 575

Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly

580 585 590

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

595 600 605

Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

610 615 620

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

625 630 635

<210> 979

<211> 159

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 979

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 His 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 Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
130 135 140

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser
145 150 155
<210> 980
<211> 459
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthetic
<400> 980
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 Gly Ser Ser Gly Val Phe Thr

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

305 310 315 320

Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu

325 330 335

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

340 345 350

Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser

355 360 365

Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro

370 375 380

Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu His Tyr Gly Thr Leu Val

385 390 395 400

Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr

405 410 415

Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr

420 425 430

Leu Trp Asn Gly Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp

435 440 445

Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser

450 455

<210> 981

<211> 638

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 981

Met Asp Ser Gly Arg Asp Phe Leu Thr Leu His Gly Leu Gln Asp Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ser Ser Trp Arg Arg Glu Arg Phe Tyr Lys Leu Gln Glu Asp Cys

35 40 45

Lys Thr Ile Trp Gln Glu Ser Arg Lys Val Met Arg Thr Pro Glu Ser

50 55 60

Gln Leu Phe Ser Ile Glu Asp Ile Gln Glu Val Arg Met Gly His Arg
65 70 75 80

Thr Glu Gly Leu Glu Lys Phe Ala Arg Asp Val Pro Glu Asp Arg Cys
85 90 95

Phe Ser Ile Val Phe Lys Asp Gln Arg Asn Thr Leu Asp Leu Ile Ala
100 105 110

Pro Ser Pro Ala Asp Ala Gln His Trp Val Leu Gly Leu His Lys Ile
115 120 125

Ile His His Ser Gly Ser Met Asp Gln Arg Gln Lys Leu Gln His Trp
130 135 140

Ile His Ser Cys Leu Arg Lys Ala Asp Lys Asn Lys Asp Asn Lys Met
145 150 155 160

Ser Phe Lys Glu Leu Gln Asn Phe Leu Lys Glu Leu Asn Ile Gln Leu
165 170 175

Gly Ser Ser Gly Ala Glu Ile Gly Thr Gly Phe Pro Phe Asp Pro His
180 185 190

Tyr Val Glu Val Leu Gly Glu Arg Met His Tyr Val Asp Val Gly Pro
195 200 205

Arg Asp Gly Thr Pro Val Leu Phe Leu His Gly Asn Pro Thr Ser Ser
210 215 220

Tyr Val Trp Arg Asn Ile Ile Pro His Val Ala Pro Thr His Arg Cys
225 230 235 240

Ile Ala Pro Asp Leu Ile Gly Met Gly Lys Ser Asp Lys Pro Asp Leu
245 250 255

Gly Tyr Phe Phe Asp Asp His Val Arg Phe Met Asp Ala Phe Ile Glu
260 265 270

Ala Leu Gly Leu Glu Glu Val Val Leu Val Ile His Asp Trp Gly Ser
275 280 285

Ala Leu Gly Phe His Trp Ala Lys Arg Asn Pro Glu Arg Val Lys Gly
290 295 300

Ile Ala Phe Met Glu Phe Ile Arg Pro Ile Pro Thr Trp Asp Glu Trp
305 310 315 320
Pro Glu Phe Ala Arg Glu Thr Phe Gln Ala Phe Arg Thr Thr Asp Val
325 330 335

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

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

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

Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu
530 535 540
Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val

545 550 555 560

Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu His Tyr Gly

565 570 575

Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly

580 585 590

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

595 600 605

Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile

610 615 620

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

625 630 635

<210> 982

<211> 510

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 982

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

1 5 10 15

Phe Asp Pro His Tyr Val Glu Val Leu Gly Glu Arg Met His Tyr Val

20 25 30

Asp Val Gly Pro Arg Asp Gly Thr Pro Val Leu Phe Leu His Gly Asn

35 40 45

Pro Thr Ser Ser Tyr Val Trp Arg Asn Ile Ile Pro His Val Ala Pro

50 55 60

Thr His Arg Cys Ile Ala Pro Asp Leu Ile Gly Met Gly Lys Ser Asp

65 70 75 80

Lys Pro Asp Leu Gly Tyr Phe Phe Asp Asp His Val Arg Phe Met Asp

85 90 95

Ala Phe Ile Glu Ala Leu Gly Leu Glu Glu Val Val Leu Val Ile His

100 105 110

Asp Trp Gly Ser Ala Leu Gly Phe His Trp Ala Lys Arg Asn Pro Glu

115 120 125

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

130 135 140

Trp Asp Glu Trp Pro Glu Phe Ala Arg Glu Thr Phe Gln Ala Phe Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Gly Thr Leu Pro Met Gly Val Val Arg Pro Leu Thr Glu Val Glu

180 185 190

Met Asp His Tyr Arg Glu Pro Phe Leu Asn Pro Val Asp Arg Glu Pro

195 200 205

Leu Trp Arg Phe Pro Asn Glu Leu Pro Ile Ala Gly Glu Pro Ala Asn

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Asp Ile Gly Pro Gly Leu Asn Leu Leu Gln Glu Asp Asn Pro Asp Leu

275 280 285

Ile Gly Ser Glu Ile Ala Arg Trp Leu Ser Thr Leu Glu Ile Ser Gly

290 295 300

Gly Ser Ser Gly Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys

305 310 315 320

Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val

325 330 335

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

340 345 350

Met Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile

355 360 365

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

370 375 380

Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile

385 390 395 400

Leu His Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu

405 410 415

Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys

420 425 430

Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Ala Lys Ile Ile Asp

435 440 445

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

450 455 460

Asn Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

465 470 475 480

Pro Pro Pro Val Ser Lys Arg Glu Ser Lys Ser Arg Ser Arg Ser Lys

485 490 495

Ser Pro Pro Lys Ser Pro Glu Glu Glu Gly Ala Val Ser Ser

500 505 510

<210> 983

<211> 604

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 983

Met Ser Val Leu Thr Pro Leu Leu Leu Arg Gly Leu Thr Gly Ser Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Met Ser Val Leu Thr Pro Leu Leu Leu Arg Gly Leu Thr Gly Ser Ala

35 40 45

Arg Arg Leu Pro Val Pro Arg Ala Lys Ile His Ser Leu Gly Lys Leu

50 55 60

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

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

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

Gly Phe His Trp Ala Lys Arg Asn Pro Glu Arg Val Lys Gly Ile Ala
260 265 270
Phe Met Glu Phe Ile Arg Pro Ile Pro Thr Trp Asp Glu Trp Pro Glu
275 280 285
Phe Ala Arg Glu Thr Phe Gln Ala Phe Arg Thr Thr Asp Val Gly Arg
290 295 300

Lys Leu Ile Ile Asp Gln Asn Val Phe Ile Glu Gly Thr Leu Pro Met
305 310 315 320

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

Trp Gly Thr Pro Gly Val Leu Ile Pro Pro Ala Glu Ala Ala Arg Leu
385 390 395 400
Ala Lys Ser Leu Pro Asn Cys Lys Ala Val Asp Ile Gly Pro Gly Leu
405 410 415
Asn Leu Leu Gln Glu Asp Asn Pro Asp Leu Ile Gly Ser Glu Ile Ala
420 425 430
Arg Trp Leu Ser Thr Leu Glu Ile Ser Gly Gly Ser Ser Gly Val Phe
435 440 445

Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Lys Gln Thr Ala Ala Tyr Asn
450 455 460
Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn
465 470 475 480
Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Met Val Arg Ser Gly Glu
485 490 495
Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu
500 505 510

Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr
515 520 525
Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu His Tyr Gly Thr Leu
530 535 540
Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro

545 550 555 560

Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly

565 570 575

Thr Leu Trp Asn Gly Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro

580 585 590

Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser

595 600

<210> 984

<211> 480

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 984

Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Gly Leu Ala Val

1 5 10 15

Ala Val Phe Thr Leu Glu 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 Gln 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 Met 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

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu

145 150 155 160

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser Gly

165 170 175

Ser Ser Gly Met Ala Glu Ile Gly Thr Gly Phe Pro Phe Asp Pro His

180 185 190

Tyr Val Glu Val Leu Gly Glu Arg Met His Tyr Val Asp Val Gly Pro

195 200 205

Arg Asp Gly Thr Pro Val Leu Phe Leu His Gly Asn Pro Thr Ser Ser

210 215 220

Tyr Val Trp Arg Asn Ile Ile Pro His Val Ala Pro Thr His Arg Cys

225 230 235 240

Ile Ala Pro Asp Leu Ile Gly Met Gly Lys Ser Asp Lys Pro Asp Leu

245 250 255

Gly Tyr Phe Phe Asp Asp His Val Arg Phe Met Asp Ala Phe Ile Glu

260 265 270

Ala Leu Gly Leu Glu Glu Val Val Leu Val Ile His Asp Trp Gly Ser

275 280 285

Ala Leu Gly Phe His Trp Ala Lys Arg Asn Pro Glu Arg Val Lys Gly

290 295 300

Ile Ala Phe Met Glu Phe Ile Arg Pro Ile Pro Thr Trp Asp Glu Trp

305 310 315 320

Pro Glu Phe Ala Arg Glu Thr Phe Gln Ala Phe Arg Thr Thr Asp Val

325 330 335

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

340 345 350

Pro Met Gly Val Val Arg Pro Leu Thr Glu Val Glu Met Asp His Tyr

355 360 365

Arg Glu Pro Phe Leu Asn Pro Val Asp Arg Glu Pro Leu Trp Arg Phe

370 375 380

Pro Asn Glu Leu Pro Ile Ala Gly Glu Pro Ala Asn Ile Val Ala Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Phe Trp Gly Thr Pro Gly Val Leu Ile Pro Pro Ala Glu Ala Ala

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Ile Ala Arg Trp Leu Ser Thr Leu Glu Ile Ser Gly Lys Asp Glu Leu

465 470 475 480

<210> 985

<211> 595

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 985

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 Gly Ser Ser Gly Val Phe Thr
290 295 300

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

355 360 365

Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro
370 375 380
Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu His Tyr Gly Thr Leu Val
385 390 395 400
Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr
405 410 415
Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr
420 425 430

Leu Trp Asn Gly Ala Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
435 440 445
Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr Ile Asn Ser Ser Gly Leu Arg Ser
450 455 460
Arg Gly Glu Pro Gln Gln Ser Phe Ser Glu Ala Gln Gln Gln Leu Cys
465 470 475 480
Asn Thr Arg Gln Glu Val Asn Glu Leu Arg Lys Leu Leu Glu Glu Glu
485 490 495

Arg Asp Gln Arg Val Ala Ala Glu Asn Ala Leu Ser Val Ala Glu Glu
500 505 510
Gln Ile Arg Arg Leu Glu His Ser Glu Trp Asp Ser Ser Arg Thr Pro
515 520 525
Ile Ile Gly Ser Cys Gly Thr Gln Glu Gln Ala Leu Leu Ile Asp Leu
530 535 540
Thr Ser Asn Ser Cys Arg Arg Thr Arg Ser Gly Val Gly Trp Lys Arg
545 550 555 560

Val Leu Arg Ser Leu Cys His Ser Arg Thr Arg Val Pro Leu Leu Ala
565 570 575
Ala Ile Tyr Phe Leu Met Ile His Val Leu Leu Ile Leu Cys Phe Thr
580 585 590
Gly His Leu
595

<210> 986

<211> 883

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic

<400> 986

Met Ala Ala Pro Gly Ser Ala Arg Arg Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Gly Leu Met His Cys Ala Ser Ala Ala Met Phe Met
20 25 30

Val Lys Asn Gly Asn Gly Thr Ala Cys Ile Met Ala Asn Phe Ser Ala
35 40 45

Ala Phe Ser Val Asn Tyr Asp Thr Lys Ser Gly Pro Lys Asn Met Thr
50 55 60

Phe Asp Leu Pro Ser Asp Ala Thr Val Val Leu Asn Arg Ser Ser Cys
65 70 75 80

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

Gly His Thr Leu Thr Leu Asn Phe Thr Arg Asn Ala Thr Arg Tyr Ser
100 105 110

Val Gln Leu Met Ser Phe Val Tyr Asn Leu Ser Asp Thr His Leu Phe
115 120 125

Pro Asn Ala Ser Ser Lys Glu Ile Lys Thr Val Glu Ser Ile Thr Asp
130 135 140

Ile Arg Ala Asp Ile Asp Lys Lys Tyr Arg Cys Val Ser Gly Thr Gln
145 150 155 160

Val His Met Asn Asn Val Thr Val Thr Leu His Asp Ala Thr Ile Gln
165 170 175

Ala Tyr Leu Ser Asn Ser Ser Phe Ser Arg Gly Glu Thr Arg Cys Glu
180 185 190

Gln Asp Arg Pro Ser Pro Thr Thr Ala Pro Pro Ala Pro Pro Ser Pro

195 200 205

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

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

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

Ile Ala Tyr Leu Val Gly Arg Lys Arg Ser His Ala Gly Tyr Gln Thr
405 410 415
Ile Lys Asp Pro Pro Val Ala Thr Met Ala Glu Ile Gly Thr Gly Phe
420 425 430
Pro Phe Asp Pro His Tyr Val Glu Val Leu Gly Glu Arg Met His Tyr
435 440 445

Val Asp Val Gly Pro Arg Asp Gly Thr Pro Val Leu Phe Leu His Gly
450 455 460

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

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

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

Pro Val Pro Lys Leu Leu Phe Trp Gly Thr Pro Gly Val Leu Ile Pro
660 665 670
Pro Ala Glu Ala Ala Arg Leu Ala Lys Ser Leu Pro Asn Cys Lys Ala
675 680 685
Val Asp Ile Gly Pro Gly Leu Asn Leu Leu Gln Glu Asp Asn Pro Asp

690 695 700

Leu Ile Gly Ser Glu Ile Ala Arg Trp Leu Ser Thr Leu Glu Ile Ser
705 710 715 720

Gly Gly Ser Ser Gly Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp
725 730 735

Lys Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly
740 745 750

Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln
755 760 765

Arg Met Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val
770 775 780

Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu
785 790 795 800

Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val
805 810 815

Ile Leu His Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met
820 825 830

Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly
835 840 845

Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Ala Lys Ile Ile
850 855 860

Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Ser Phe Gln Val Thr
865 870 875 880

Ile Asn Ser