



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0029128

(43) 공개일자 2016년03월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) C07K 16/46 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/2809 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7003567
- (22) 출원일자(국제) 2014년07월11일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년02월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/046436
- (87) 국제공개번호 WO 2015/006749
국제공개일자 2015년01월15일
- (30) 우선권주장
61/845,948 2013년07월12일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
자임웁크스 인코포레이티드
캐나다 브리티시 콜럼비아 브이6에이치 3브이9 벤
쿠버 웨스트 8번 애비뉴 540-1385
- (72) 발명자
엔지, 고든, 유곤
캐나다 브리티시 콜럼비아 브이6에이치 3브이9 벤
쿠버 웨스트 8번 애비뉴 540-1385 자임웁크스 인
코포레이티드 사내
- 디지트, 서짓 비마라오
캐나다 브리티시 콜럼비아 브이6에이치 3브이9 벤
쿠버 웨스트 8번 애비뉴 540-1385 자임웁크스 인
코포레이티드 사내
- 스프레더 폰 그루텐스타인, 토마스
캐나다 브리티시 콜럼비아 브이6에이치 3브이9 벤
쿠버 웨스트 8번 애비뉴 540-1385 자임웁크스 인
코포레이티드 사내
- (74) 대리인
김영철, 김 순 영

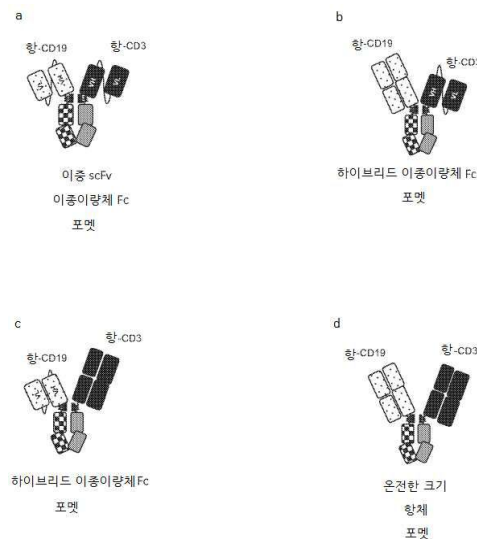
전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 이중특이적 CD3 및 CD19 항원 결합 구조체

(57) 요약

CD3 및 CD19 또는 CD20 항원들에 결합하는 이중특이적 항원 결합 구조체들이 설명된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 16/2887 (2013.01)
C07K 16/468 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/526 (2013.01)
C07K 2317/55 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/927,877 2014년01월15일 미국(US)
61/978,719 2014년04월11일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

다음을 포함하는, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체:

CD19 항원 또는 CD20 항원에 단가적으로 그리고 특이적으로 결합하는 제 1 항원-결합 폴리펩티드 구조체;

CD3 항원에 단가적으로 그리고 특이적으로 결합하는 제 2 항원-결합 폴리펩티드 구조체;

변형된 CH3 도메인을 각각 포함하는 제 1과 제 2 Fc 폴리펩티드가 포함된 이중이량성 Fc, 여기에서 각 변형된 CH3 도메인은 이중이량성 Fc의 형성을 촉진시키는 비대칭 아미노산 변형과, 약 68°C 또는 더 높은 용융 온도 (T_m)를 가지는 이량체화된 CH3 도메인들을 포함하며, 여기에서 제 1 Fc 폴리펩티드는 제 1 링커와 함께, 또는 제 1 링커 없이 제 1 항원-결합 폴리펩티드 구조체에 연계되며, 그리고 제 2 단량체 Fc 폴리펩티드는 제 2 링커와 함께, 또는 제 2 링커 없이 제 2 항원-결합 폴리펩티드 구조체에 연계되며; 그리고

여기에서 제 1 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 Fab이며, 제 2 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 scFv이거나, 또는 제 1 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 scFv이며, 제 2 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 Fab이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 변이체 6754, 6751, 1853, 10151, 6475, 6749, 10152, 10153, 6476, 5850, 5851, 5852, 또는 6325로 구성된, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 변이체 6754, 6751, 1853, 10151, 6475, 6749, 10152, 10153, 6476 5850, 5851, 5852, 또는 6325의 최소한 3개, 최소한 6개, 또는 최소한 12개의 CDRs을 포함하는, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 여기에서 최소한 한 가지 폴리펩티드는 변이체 6754, 6751, 1853, 10151, 6475, 6749, 10152, 10153, 6476, 5850, 5851, 5852, 또는 6325의 최소한 한 가지 폴리펩티드에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 여기에서

a. 제 1 항원-결합 폴리펩티드 구조체는 4G7; B4; B43; BU12; CLB-CD19; Leu-12; SJ25-C1; J4.119, B43, SJ25C1, FMC63 (IgG2a) HD237 (IgG2b), Mor-208, MEDI-551, 및 MDX-1342로 구성된 군에서 선택된 항체로부터 유도된 CD19에 특이적인 항원-결합 폴리펩티드 구조체를 포함하며;

b. 그리고 제 2 항원-결합 폴리펩티드 구조체는 OKT3; 테플리주마브TM(MGA031, Eli Lilly); Micromet, 블리나 투모마브TM; UCHT1; NI0401; 비실리주마브; X35-3, VIT3, BMA030 (BW264/56), CLB-T3/3, CRIS7, YTH12.5, F111-409, CLB-T3.4.2, WT31, WT32, SPv-T3b, 11D8, X111-141, X111-46, X111-87, 12F6, T3/RW2-8C8, T3/RW2-4B6, OKT3D, M-T301, SMC2 및 F101.01로부터 선택된 항체로부터 유도된 CD3에 특이적인 결합 폴리펩티드 구조체를 포함하며;

c. 및/또는 상기 항원 결합 구조체는 a 또는 b에서 설명된 항체와 경쟁하고

d. 및/또는 이의 인간화된 형태인, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 여기에서 제 1 항원-결합 폴리펩티드 구조체는 CD19에 특이적인 항원-결합 폴리펩티드 구조

체에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 그리고 제 2 항원-결합 폴리펩티드 구조체는 CD3에 특이적인 항원-결합 폴리펩티드 구조체에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 표 A 또는 변이체 6754, 6751, 1853, 10151, 6475, 6749, 10152, 10153, 6476, 5850, 5851, 5852, 또는 6325의 이중이량성 Fc를 포함하는, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 여기에서 최소한 한 가지 Fc 폴리펩티드는 표 A 또는 변이체 6754, 6751, 1853, 10151, 6475, 6749, 10152, 10153, 6476, 5850, 5851, 5852, 또는 6325의 이중이량성 Fc의 최소한 한 가지 Fc 폴리펩티드에 최소한 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 9

임의의 청구항에 있어서, 여기에서 상기 이중이량성 Fc는

인간 Fc ; 및/또는

인간 IgG1 Fc 또는 IgG4 Fc; 및/또는

상기 CH3 도메인들중 최소한 하나에 하나 또는 그 이상의 변형을 포함하고; 및/또는

야생형 동종이량체 Fc에 필적가능한 안정성을 가진 이중이량체 형성을 촉진시키는 상기 CH3 도메인중 최소한 하나에 하나 또는 그 이상의 변형을 포함하고; 및/또는

표 A에 설명된 바와 같이, 상기 CH3 도메인들중 최소한 하나에 하나 또는 그 이상의 변형을 포함하고;

최소한 한 가지 CH2 도메인을 더 포함하며; 및/또는

하나 또는 그 이상의 변형이 포함된 최소한 한 가지 CH2 도메인을 더 포함하며; 및/또는

표 B에서 설명된 바와 같이 상기 CH2 도메인들중 최소한 한 가지에 하나 또는 그 이상의 변형이 포함된 최소한 한 가지 CH2 도메인을 더 포함하며; 및/또는

Fc-감마 수용체를 및/또는 보체의 선택적 결합을 촉진시키는 하나 또는 그 이상의 변형을 포함하는, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 10

임의의 청구항에 있어서, 여기에서 상기 이량체화된 CH3 도메인들은 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 77.5, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 또는 85°C 또는 더 높은 용융 온도 (Tm)를 보유하는, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 11

임의의 청구항에 있어서, 여기에서 각 이중이량성 Fc 폴리펩티드는 링커에 의해 각 항원-결합 폴리펩티드 구조체에 융합된, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 여기에서 상기 링커는 폴리펩티드 링커인, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 13

청구항 11에 있어서, 여기에서 상기 링커는 IgG1 힌지 영역을 포함하는, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 14

임의의 청구항에 있어서, 감소된 Fc 감마 수용체 결합을 나타내며, 연합된 면역-세포 증재된 작동 활성은 없는,

단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 15

임의의 청구항에 있어서, 여기에서 상기 이중특이적 항원 결합 구조체는

FACS 및/또는 현미경검사에 의해 분석될 때 CD19+ Raji B-세포들과 Jurkat T-세포들 사이에 시냅스 형성과 가교를 할 수 있으며; 및/또는

인간 전혈에서 CD20+ B 세포들의 사멸을 지시받는 T-세포를 중재하고; 및/또는

v875와 비교하였을 때 개선된 생물물리학 성질들을 나타내며; 및/또는

v875와 비교하였을 때 개선된 수율을 나타내는, 예를 들면, SEC (크기 압출 크로마토그래피) 후 >10 mg/L에서 발현되며; 및/또는

필적가능한 발현 조건하에 바람직한 동질 종의 수율이 10-배 이상 더 좋으며, 및/또는

이종이량체 순도, 예를 들면, >95%를 나타내는, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 16

임의의 청구항에 있어서, 여기에서 상기 항원-결합 구조체는 약물에 접합된, 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

청구항 17

임의의 청구항에 따른 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체와 약학 운반체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 운반체는 완충액, 항산화제, 저분자량 분자, 약물, 단백질, 아미노산, 탄수화물, 색, 지질, 킬레이트화 물질, 안정화제, 또는 부형제를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 19

임의의 청구항에 따른 이중특이적 항원 결합 구조체를 포함하는 약물에 사용되는 약학 조성물.

청구항 20

임의의 청구항에 따른 이중특이적 항원 결합 구조체를 포함하는 암 치료에 사용되는 약학 조성물.

청구항 21

대상에게 임의의 청구항에 따른 유효량의 단리된 항원-결합 구조체의 유효량을 투여하는 것이 포함된, 대상에서 암을 치료하는 방법.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 여기에서 상기 대상은 인간인, 방법.

청구항 23

청구항 21에 있어서, 여기에서 암은 조혈성 암, 백혈병, 림프종, 혈액성 암, B-세포 림프종, 비-호지킨 림프종, CD19 용해성 항체, CD20 용해성 항체, 및 블리나투모마브중 최소한 한 가지에 비-반응성 암, 블리나투모마브로 치료 후 퇴행 암 세포, ALL, CLL, NHL, 맨틀 세포(Mantle Cell) 림프종, 파종성 B 세포 질환 그리고 뇌, 폐, 간 및/또는 뼈의 전이인, 방법.

청구항 24

대상에서 상태를 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법은 임의의 청구항의 단리된 항원-결합 구조체 유효량을 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 상기 상태는 염증성 상태, 증식성 질환, 최소 간류 암, 종양성 질환, 염증성 질환, 면역학적 장애, 자가면역 질환, 감염성 질환, 바이러스 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응, 이식

편-대-숙주 질환 또는 숙주-대-이식편 질환 또는 세포 악성, B 세포들과 연합된 질환, 항-CD19 항체와 항-CD20 항체중 최소한 한 가지와 함께한 치료에 반응이 없는 질환인, 방법.

청구항 25

청구항 24에 있어서, 여기에서 전술한 자가면역 상태는 다발경화증, 류마티스 관절염, 전신홍반성 루프스, 건선 관절염, 건선, 맥관염, 포도막염, 크론 질환, 및 유형 1 당뇨병중 하나 또는 그 이상인, 방법.

청구항 26

임의의 청구항에 따른 이중특이적 항원 결합 구조체를 만드는 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 이중특이적 항원 결합 구조체의 발현에 적합한 조건하에 숙주 세포를 배양하고, 여기에서 상기 숙주 세포는 임의의 청구항에 따른 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하며, 그리고 상기 이중특이적 항원 결합 구조체를 정제하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 27

치료 안에 CD3 및/또는 CD19를 탐지 또는 측정하는 방법에 있어서, 상기 방법은 임의의 청구항에 따른 이중특이적 항원 결합 구조체를 상기 치료에 접촉시키고, 결합된 복합체를 탐지 또는 측정하는 것을 포함하는 방법.

청구항 28

세포 안에 CD3 및/또는 CD19 신호생성을 억제, 감소 또는 차단시키는 방법에 있어서, 상기 방법은 임의의 청구항에 따른 이중특이적 항원 결합 구조체의 유효량을 투여하고, 그리고 임의선택적으로 작은 분자 또는 제 2 항체를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 29

임의의 청구항에 따른 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체의 최소한 한 가지 폴리펩티드를 인코딩하는 최소한 한 가지 핵산 서열이 포함된, 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 단리된 폴리뉴클레오티드들의 세트.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 여기에서 상기 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드 세트는 cDNA인, 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 단리된 폴리뉴클레오티드들의 세트.

청구항 31

변이체 6754, 6751, 1853, 10151, 6475, 6749, 10152, 10153, 6476, 5850, 5851, 5852, 또는 6325의 최소한 한 가지 폴리펩티드를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 단리된 폴리뉴클레오티드들의 세트.

청구항 32

청구항 29에 따른 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드 세트가 포함된 벡터 또는 벡터들의 세트.

청구항 33

청구항 29에 따른 하나 또는 그 이상의 상기 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드들의 세트들이 포함된 벡터 또는 벡터들의 세트에 있어서, 플라스미드, 바이러스 벡터, 비-에피솜성 포유류 벡터, 발현 벡터, 그리고 재조합 발현 벡터로 구성된 군에서 선택되는, 벡터 또는 벡터들의 세트.

청구항 34

청구항 29에 따른 폴리뉴클레오티드 또는 폴리뉴클레오티드들의 세트, 또는 청구항 32에 따른 벡터 또는 벡터들의 세트가 포함된 단리된 세포.

청구항 35

청구항 34에 있어서, 단리된 세포는 하이브리도마, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, 또는 HEK293 세포인, 단리된 세포.

청구항 36

V1813 또는 v1812 또는 v1823으로 구성된 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체.

발명의 설명**기술 분야****관련 출원들에 대한 교차-참조**

본 출원은 2013년 7월 12일자로 제출된 U.S. 가출원 번호 61/845,948 및 2014년 1월 15일자로 제출된 U.S. 가출원 번호 61/927,877 그리고 2014년 4월 11일자로 제출된 U.S. 가출원 번호 61/978,719의 이익을 청구한다. 이들 출원의 내용은 본 명세서에 전문이 참고자료에 편입된다.

서열 목록

본 출원은 EFS-Web을 통하여 제출된 서열 목록을 포함하며, 이의 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다. 2014년 XX 월에 만들어진 전술한 ASCII 복사체는 XXXXX_CRF_sequence_listing.txt으로 명명되며, 크기는 XXX,XXX 바이트다.

발명의 분야

본 발명의 분야는 생명요법의 맞춤 개발을 위하여 다중특이적 스캐폴드, 예를 들면, CD3 결합 도메인이 포함된, 가령, 항원 결합 구조체들의 합리적 디자인이다.

배경 기술**발명의 배경**

치료요법적 단백질 영역에서, 다가(multivalent) 표적 결합 특징을 가진 항체들은 약물 후보의 기획에 우수한 스캐폴드이다. 이러한 특징을 더 진전시키기 위하여, 기획된 이중특이적 항체와 융합된 다른 다중특이적 치료요법제는 이중 또는 다중 표적 특이성을 나타내고, 새로운 작용 방식을 가진 약물을 만들 기회를 제시한다. 우호적인 생산성, 약물동력학 및 기능적 활성을 가진 이러한 다가 및 다중특이적 치료요법적 단백질의 개발은 도전이었다.

종양 세포들에게 T 세포를 표적화시킬 수 있는 이중-특이적 항체들이 확인되었고, 암 치료에 이의 효과가 테스트되었다. 블리나투모마브(Blinatumomab)는 BiTE™ (Bi-specific T-cell Engager)이라고 불리는 포맷에서 B-세포 질환, 이를 테면 재발된 B-세포 비-호지킨 림프종 및 만성 림프구 백혈병 치료용으로 확인된 이중-특이적 항-CD3-CD19 항체의 예다 (Bauerle *et al* (2009)12:4941-4944). 상기 BiTE™ 포맷은 상이한 2개 항체로부터 유도된 가변 도메인을 연결시키는 이중-특이적 단일쇄 항체 구조체다. 그러나, 블리나투모마브는 생체내 빈약한 반감기를 보유하며, 생산 및 안정성 측면에서 제작이 곤란하다. 따라서, 종양 세포들에게 T-세포들을 표적화시킬 수 있고, 생산성이 개선된 이중-특이적 항체가 필요하다.

발명의 요약

CD19 또는 CD20 항원에 단가적으로 그리고 특이적으로 결합하는 제 1 항원-결합 폴리펩티드 구조체; CD3 항원에 단가적으로 그리고 특이적으로 결합하는 제 2 항원-결합 폴리펩티드 구조체가 포함된 단리된 이중특이적 항원 결합 구조체들; 제 1 및 제 2 Fc 폴리펩티드가 포함된 이중이량성 Fc를 본 명세서에서 공개하며, 이때 각 폴리펩티드는 변형된 CH3 도메인을 포함하고, 여기에서 각 변형된 CH3 도메인은 약 68℃ 또는 더 높은 용융 온도(Tm)를 보유한 이중이량성 Fc 및 이량체화된 CH3 도메인의 형성을 촉진시키는 비대칭 아미노산 변형을 포함하고, 여기에서 제 1 Fc 폴리펩티드는 제 1 링커에 의해 또는 링커 없이 제 1 항원-결합 폴리펩티드 구조체에 연계되며, 그리고 제 2 단량체 Fc 폴리펩티드는 제 2 링커에 의해 또는 링커 없이 제 2 항원-결합 폴리펩티드 구조체에 연계되며; 그리고 여기에서 제 1 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 Fab이며, 제 2 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 scFv이거나 또는 제 1 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 scFv이고, 제 2 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 Fab이다.

도면의 간단한 설명

[0012]

본 출원은 칼리로 제시된 최소 한 장의 도면을 포함한다. 공개적으로 이용가능하다면, 칼리 도면들과 본 출원 공개 사본은 요청에 의해 필요 경비와 함께 U.S. 특허청에 제공될 것이다.

도 1은 본 명세서에서 설명된 이중-특이적 항원-결합 구조체들의 도식적으로 나타낸 예시적 묘사다. 도 1a는 이중 scFv 이중이량체(heterodimer) Fc 포맷을 나타내며; 도 1b는 CD3-결합 폴리펩티드는 scFv 포맷 안에 있으며, CD19-결합 폴리펩티드는 Fab 포맷 안에 있는 구체에서 하이브리드 이중이량체 Fc 포맷을 나타내고; 도 1c는 CD19-결합 폴리펩티드는 scFv 포맷 안에 있고, CD3-결합 폴리펩티드는 Fab 포맷 안에 있는 구체에서 하이브리드 이중이량체 Fc 포맷을 나타내고; 도 1d는 온전한-크기 항체 포맷을 나타낸다.

도 2는 이중 scFv-Fc (또한 본 명세서에서 이중 scFv 포맷으로도 지칭됨), 하이브리드 또는 온전한-크기 단일클론 항체 포맷에서 예시적인 CD3/CD19 이중-특이적 변이체들(variants)을 요약한 것이다. 이 도면에서 나타낸 상기 이중-특이적 변이체들은 단일-특이적 항-CD3 항체 OKT3, 및 단일-특이적 항-CD19 항체 HD37에 기반을 둔 항원 결합 도메인들을 포함한다. 이중-특이적 변이체들의 생물물리학 및 기능적 특징들을 개선시키는, 항원 결합 도메인들에 대한 잠재적 변형이 본 명세서에서 확인되는데, 이러한 변형에는 CDR에서 시스템이 세린으로 돌연변이(CDR C→S), scFv 링커 서열에 변형(VHVL 링커), 그리고 디설피드 안정화 변형(VHVL SS)이 포함된다. 추가로, 상기 변이체들의 기능적 특징들을 변형시키는 수단으로써, Fc γ R 결합 활성을 녹아웃(knock-out)시키기 위하여 Fc 영역에 대한 변형 또한 확인되었다.

도 3은 선택된 이중-특이적 변이체의 개선된 생물물리학 성질들에 대한 변이 최적화의 요약을 제공한다. 이 도면에서 생물물리학 그리고 기능적 특징들을 개선시키는데 이용되고, 뿐만 아니라 변이체의 생산성을 개선시키는데 이용된 최적화 전략을 나타내며, 최종 정제 단계 후 발현 수율, 및 각각에 대한 이중이량체 순도가 요약되어 있다.

도 4는 특정 물리적 성질들, 일시적 발현으로부터 단백질 수율, 결합 성질들 및 확증 단계 (*가령 생체내* 또는 *생체외* 모델들에서 테스트)에 대한 선택된 변이체들의 요약을 제공한다.

도 5에서는 선택된 변이체들이 CD19+ Raji B 세포들과 Jurkat T 세포들을 가교(bridge)시킬 수 있다는 것을 설명한다. 좌측 패널에서는 대조군 IgG와 비교하여 변이체 875 및 891에 대한 FACS 가교 데이터를 나타낸다. 우측 패널에서는 변이체 875, 1853, 및 6476에 대한 T:B 가교(bridging) 분석의 요약이 제공된다.

도 6은 위족(pseudopodia) 형성과 함께 B와 T 세포들을 가교시키는 선택된 변이체들의 능력을 설명한다. 좌측 표는 변이체 875, 1661, 1853, 6476, 및 6518에 대한 B:T 세포 가교 분석의 요약을 제공하며; 우측 사진에서는 가교 현미경검사에 의해 측정되었을 때, 변이체 875, 1853, 및 6518의 위족 형성을 보여준다

도 7은 인간 전혈(whole blood) 분석에서 자가(autologous) B 세포 소모를 중재하는 선택된 변이체들의 능력을 설명한다. 인간 전혈(평균 2명의 기증자, n=4)에서 48h 동안 IL-2 항온처리후 CD20+ B 세포들 존재가 결정되었다. 도 7a는 이중 scFv 이중이량체 Fc 포맷 또는 하이브리드 이중이량체 Fc 포맷을 보유한 변이체들에 대한 결과를 나타낸다. 도 7b는 온전한-크기 항체 포맷에서 변이체에 대한 결과를 나타낸다.

도 8은 인간 G2 ALL 종양 세포 계통에 결합하는 선택된 변이체들의 능력을 나타낸다.

도 9는 대조군과 비교하여, *생체내* 마우스 B-ALL 백혈병 모델에서 변이체 1661 (Fc γ R 녹아웃 변이체)의 효과를 나타낸다. 패널 A는 엎드린 자세로 전신에서 생체발광(bioluminescence)의 양을 나타내고; 패널 B는 바로누운 자세로 전신에서 생체발광의 양을 나타내고; 패널 C는 전신 생체발광의 영상이며; 그리고 패널 D는 비장에서 탐지된 생체발광의 양을 나타낸다.

도 10은 대조군과 비교하여, *생체내* 마우스 B-ALL 백혈병 모델에서 하이브리드 변이체 1853 및 이중 scFv-Fc 변이체 875의 효과를 나타낸다. 패널 A는 엎드린 자세로 전신에서 생체발광(bioluminescence)의 양을 나타내고; 패널 B는 바로누운 자세로 전신에서 생체발광의 양을 나타내고; 패널 C는 전신 생체발광의 영상이며; 그리고 패널 D는 비장에서 탐지된 생체발광의 양을 나타낸다.

도 11은 예시적인 CD3-CD19 이중이량체 변이체의 약동학 분석을 나타낸다. 이 도면에서 대조군 항체, 1.2mg/kg와 비교하여, NSG (NOD SCID GAMMA) 마우스에서 0.8mg/kg 단일 IV 투여분량(dose)에서 v875의 PK 프로파일을 보여준다. 상기 대조군 항체는 HER2에 결합하는 단일-특이적 항체다.

도 12는 예시적인 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체에 의한 T-세포 활성화의 표적 B-세포 의존성을 나

타낸다.

도 13은 인간 PBMCs에서 T-세포 증식에서 예시적인 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체의 효과를 나타낸다.

도 14는 인간 PBMCs에서 IFN γ , TNF α , IL-2, IL-6 및 IL-10 사이토킨 방출에서 예시적인 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체의 효과를 나타낸다.

도 15 (a 및 b)에서는 NSG (NOD scid 감마, NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ) 마우스의 예시적인 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체 1853, 3 mg/kg 단일 IV 투여분량은 마우스에서 반감기, 분포 및 제거에 대하여 전형적인 인간 IgG-유사 약물동력학을 보유한다는 것이 설명된다. 도 15c는 3mg/kg IV 주사후 24h 시점에서 이중-특이적 CD3/CD19 변이체의 혈장 농도 분석을 나타낸다. 상기 분석은 생체내 효과 연구의 일부분으로 실행되었다 (실시예 10 및 도 9, 10 참고).

도 16은 인간화된 NSG 마우스에서 생체내 인간 B-ALL 이종이식편 모델에서 자가 B-세포들을 소모시키는 예시적인 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체의 능력을 설명한다.

도 17은 인간화된 NSG 마우스에서 생체내 인간 B-ALL 이종이식편 모델에서 예시적인 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체를 이용한 치료에 반응하여 자가 T-세포들의 활성화 및 재분포 역동학을 나타낸다.

도 18은 인간화된 NSG 마우스에서 생체내 인간 B-ALL 이종이식편 모델에서 인간 사이토킨 IFN γ , TNF α , IL2, IL6, 및 IL10 방출에 대한 예시적인 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체의 효과를 나타낸다.

도 19는 인간 전혈 분석에서 자가 B 세포 소모를 중재하는 종간(cross-species) 반응성 변이체 5851의 능력을 설명한다. 인간 전혈(평균 2명의 기증자, n=4)에서 48h IL-2 항온처리후 CD20+ B 세포들 존재가 결정되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 다른 언급이 없는 한, 본 명세서에서 이용된 모든 기술적 그리고 과학적 용어들은 청구된 주제가 속하는 분야의 통상적 숙련자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 용어에 대한 다수의 정의들이 있는 경우, 이 단락에 있는 정의가 우선한다. 참고문헌은 URL 또는 이러한 기타 식별자 또는 주소에 대하여 만들어지며, 이러한 식별자는 변화될 수 있고, 인터넷 상에서 특정 정보가 오고 갈 수 있지만, 인터넷 검색에 의해 등가의 정보가 발견될 수 있다. 본 명세서에 대한 참고자료는 이러한 정보의 이용성 및 일반 대중에 전파를 입증한다.

[0014] 전술한 전반적인 설명 및 다음의 상세한 설명은 예시적인 것으로써 설명을 위함이고, 청구되는 임의의 주제를 제한하는 것이 아님을 인지할 것이다. 본 출원에서, 단수의 용도는 다른 명시적 언급이 없는 한, 복수를 포함한다.

[0015] 항체 기술 분야의 당업자들이 이해하는 용어들은 명시적으로 다른 정의가 없는 한, 당업계에서 인지되는 의미로 제공된다.

[0016] 아미노산은 IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission에서 권장하는 통상적으로 알려진 3문자 기호 또는 1-문자 기호에 의해 본 명세서에서 언급될 수 있다. 유사하게, 뉴클레오티드는 통상적으로 인정되는 단일-문자 코드로 언급될 수 있다.

[0017] 본 명세서에서, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위, 또는 정수 범위는 언급된 범위 안에 임의의 정수 값, 그리고 다른 언급이 없는 한, 적절한 경우, 이들의 분수 값(이를 테면, 한 정수의 1/10 및 1/100)이 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "약(about)"이란 다른 언급이 없는 한, 표시된 범위, 값, 서열, 또는 구조의 $\pm 10\%$ 을 의미한다. 본 명세서에서 이용된 용어 단수 부정관사("a" 및 "an")은 다른 명시가 없거나 또는 내용에서 지적되지 않는 한, 열거된 성분들 "하나 또는 그 이상"을 지칭한다. 대체어 (예를 들면, "또는")의 이용은 이들 대체물중 하나, 둘 또는 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "함유하는(include)"과 "포함하다(comprise)"은 동의어로 이용된다. 추가로, 본 명세서에서 설명된 구조 및 치환체들의 다양한 조합으로부터 유도된 개별 단일쇄 폴리펩티드 또는 항원 결합 구조체들은 각 단일쇄 폴리펩티드 또는 이중이량체가 개별적으로 제시되는 것과 동일한 수준으로 설명된다. 따라서, 개별 단일쇄 폴리펩티드 또는 이중이량체들을 형성하기 위한 특정 성분들의 선별은 본 공개 범

위 안에 있다.

[0018] 본 명세서에서 이용된 단락 머릿글은 정리를 위한 것이며, 설명된 주제를 제한하고자 하는 의도로 사용된 것이 아니다.

[0019] 본 발명은 설명된 특정 방법, 프로토콜, 세포 계통, 동물 종 또는 속, 및 시약은 매우 다변할 수 있기 때문에, 이들에 본 발명이 한정되지 않는다는 것을 인지해야 한다. 또한, 본 명세서에서 설명된 용어는 특정 구체예들을 설명하기 위함이며, 본 명세서에서 설명된 방법 및 조성물의 범위를 제한하려는 의도는 아니며, 오직 본원 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한된다는 것 또한 인지해야 한다.

[0020] 특허, 특허 출원, 공개된 특허 출원, 문헌, 책, 메뉴얼 및 협정이 포함되나, 이에 국한되지 않은 본 명세서에서 언급된 모든 서류, 또는 서류의 일부는 본 명세서에서 논의된 일부 뿐만 아니라 이의 전문은 본 명세서의 참고 자료에 명시적으로 편입된다. 본 명세서에서 언급된 모든 공개 및 특허는 공개에서 설명된 예를 들면, 구조체들과 방법을 설명하고 공개하는 것을 목적으로 이들의 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입되며, 이는 본 명세서에서 설명된 방법, 조성물 및 화합물과 연계하여 이용될 수 있다. 본 명세서에서 논의된 공개는 본 출원 출원일 이전에 이들의 공개만을 위하여 제공된다. 본 명세서에서 설명된 발명자들은 선행 발명에 의해 또는 임의의 다른 이유로 인하여 이러한 공개를 선행자격이 없는 것을 인정하는 것으로 간주되는 것은 없다.

[0021] 본 출원에서, 아미노산 이름 및 원자 이름(예를 들면 N, O, C, 등등)은 IUPAC 명명 (IUPAC Nomenclature and Symbolism for Amino Acids and Peptides (잔기 이름, 원자 이름 등등), Eur. J. Biochem., 138, 9-37 (1984) 및 Eur. J. Biochem., 152, 1 (1985)에서 수정에 근거하여 Protein DataBank (PDB) (www.pdb.org)에 의해 정의된 것을 이용한다.

[0022] 항원 결합 구조체들

[0023] 항원 결합 구조체는 항원에 결합할 수 있는 물질, 예를 들면, 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체를 지칭한다. 항원 결합 구조체는 단량체, 이량체, 다량체, 단백질, 펩티드, 또는 단백질 또는 펩티드 복합체; 항체 또는 항체 단편; scFv 및 이와 유사한 것들일 수 있다.

[0024] 용어 "이중특이적(bispecific)"이란 상이한 2가지 결합 특이성을 보유하는 임의의 물질, 예를 들면, 항원 결합 구조체를 말한다. 예를 들면, 일부 구체예들에 있어서, 상기 물질은 (a) 세포 표면 표적 분자 및 (b) 작동 세포(effector cell)의 표면 상에 있는 Fc 수용체에 결합하거나 또는 상호작용할 수 있다. 또다른 구체예에서, 상기 물질은 (a) 제 1 세포 표면 표적 분자 및 (b) 제 1 세포들 표면 표적 분자와 상이한 제 2 세포 표면 표적 분자에 결합하거나 또는 상호작용할 수 있다. 또다른 구체예에서, 상기 물질은 두 가지 세포들에 결합하고, 다리 연결시킬 수 있는데, 가령, (a) 제 1 소집(call)시 제 1 세포 표면 표적 분자와 상호작용하고, 그리고 (b) 제 2 소집시 제 1 세포 표면 표적 분자와 상이한 제 2 세포 표면 표적 분자와 상호작용한다.

[0025] 용어 "다중특이적(multispecific)" 또는 "이형특이적(heterospecific)"이란 두 가지 이상의 상이한 결합 특이성을 보유한 임의의 물질, 예를 들면, 항원 결합 구조체를 함유한다는 의미다. 예를 들면, 상기 물질은 (a) 이를 테면, 세포 표면 항원들이 포함되나 이에 국한되지 않은 세포 표면 표적 분자, (b) 작동 세포의 표면 상 Fc 수용체, 그리고 임의선택적으로 (c) 최소한 한 가지 다른 성분에 결합하거나 또는 상호작용할 수 있다. 또다른 구체예에서, 상기 물질은 (a) 이를 테면, 세포 표면 항원들이 포함되나 이에 국한되지 않은 세포 표면 표적 분자, (b) 상기 작동 세포의 표면 상의 표적 분자들, 및/또는 (c) 다른 생물학적으로 관련 분자 성분중 2가지 또는 그 이상에 결합하거나 또는 상호작용할 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들의 구체예는 포괄적이며, 이중특이적, 삼중특이적, 사중특이적, 그리고 기타 다중특이적 분자들이 포함되나 이에 국한되지 않는다. 특정 구체예들에 있어서, 이들 분자는 예를 들면, CD3 항원들 및/또는 CD19 항원들, CD20 항원들, 그리고 다른 표적들, 이를 테면 작동 세포들상의 Fc 수용체들이다.

[0026] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "단리된(isolated)"이란 자연적인 세포 배양 환경의 성분에서 확인되고, 분리되고, 및/또는 회수된 물질을 의미한다. 자연 환경의 오염 성분들은 상기 항원-결합 구조체로 진단 또는 치료요법적 적용을 간섭하는 물질이며, 그리고 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성(proteinaceous) 또는 비-단백질성 용질을 함유할 수 있다.

[0027] 항체들

[0028] 항원 결합 구조체는 항체일 수 있다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "항체" 또는 "면역글로블린"은 피분석물(항원)에 특이적으로 결합하고, 인지하는 면역글로블린 유전자 또는 면역글로블린 유전자들, 또는 이의 단편

들에 의해 실질적으로 인코딩된 폴리펩티드를 지칭한다. 인지된 면역글로블린 유전자들은 카파, 람다, 알파, 감마, 델타, 입실론 및 뮤 불변 영역 유전자들, 뿐만 아니라 무수한 면역글로블린 가변 영역 유전자들을 함유한다. 경쇄는 카파 또는 람다로 분류된다. 항체 또는 면역글로블린의 "클래스(class)"란 이의 중쇄가 보유하는 불변 도메인 또는 불변 영역의 유형을 지칭한다. 항체는 5가지 주요 클래스가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 그리고 이들중 몇 가지는 하위클래스(동형), 예를 들면, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂로 더 세분될 수 있다. 면역글로블린의 상이한 클래스에 대응하는 중쇄 불변 도메인은 차례로 α, δ, ε, γ, 및 μ로 불린다.

[0029]

예시적인 면역글로블린 (항체) 구조적 단위는 폴리펩티드 쇠의 두 개 쌍으로 구성되며, 각 쌍은 하나의 "경쇄(light chain)" (약 25 kD)와 하나의 "중쇄(heavy chain)" (약 50~110 kD) 또는 그 이상의 아미노산으로 된 가변 영역으로 규정된다. 용어 가변 경쇄 (VL) 및 가변 중쇄 (VH)는 차례로 이들 경쇄 및 중쇄 도메인들로 지칭된다. IgG1 중쇄는 N에서 C-말단 방향으로 차례로 VH, CH1, CH2 및 CH3 도메인들을 포함한다. 상기 경쇄는 N에서 C-말단 방향으로 VL 및 CL 도메인들을 포함한다. 상기 IgG1 중쇄는 CH1과 CH2 도메인들 사이에 힌지(hinge)를 포함한다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 면역글로블린 구조체들은 치료요법적 폴리펩티드에 연결된 IgG, IgM, IgA, IgD, 또는 IgE중 최소한 한 가지 면역글로블린 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 제공된 항원 결합 구조체에서 발견되는 상기 면역글로블린 도메인은 면역글로블린 기반 구조체, 이를 테면 디아바디(diabody), 또는 나노바디(nanobody)로부터 유도되거나 또는 유래된다. 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 상기 면역글로블린 구조체들은 중쇄 항체, 이를 테면 낙타(camelid) 항체의 최소한한 한 가지 면역글로블린 도메인을 포함한다. 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 상기 면역글로블린 구조체들은 포유류 항체, 이를 테면 소 항체, 인간 항체, 낙타 항체, 마우스 항체 또는 임의의 키메라 항체의 최소한한 한 가지 면역글로블린 도메인을 포함한다.

[0030]

"Fab 분자"는 면역글로블린의 중쇄("Fab 중쇄")의 VH 및 CH1 도메인과 경쇄("Fab 경쇄")의 VL 및 CL 도메인으로 구성된 단백질을 지칭한다.

[0031]

본 명세서에서 용어 "Fc 도메인" 또는 "Fc 영역"은 불변 영역의 최소한 일부가 포함된 면역글로블린 중쇄의 C-말단 영역을 특정하는데 이용된다. 상기 용어는 고유한 서열 Fc 영역들과 변이체 Fc 영역들을 포함한다. IgG 중쇄의 Fc 영역의 경계는 약간씩 변화될 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 보통 중쇄의 Cys226, 또는 Pro230 으로부터 카르복실-말단까지 이어지는 것으로 특징된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 리신 (Lys447)은 존재할 수도 또는 존재하지 않을 수도 있다. 명시적으로 다른 언급이 없는 한, Fc 영역 또는 불변 영역에서 아미노산 잔기의 번호매김은 EU 번호매김 체계, Kabat et al, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991에서 설명된 소위 EU 색인에 따른다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, Fc 도메인의 "하부단위(subunit)"는 이량체 Fc 도메인을 형성하는 두 개 폴리펩티드중 하나를 지칭하는데, 가령 안정적인 자체-연합(self-association)을 할 수 있는 C-말단 불변 영역들이 포함된 폴리펩티드이다. 예를 들면, IgG Fc 도메인의 하부단위는 IgG CH2와 IgG CH3 불변 도메인을 포함한다.

[0032]

융합된 또는 연계된(linked)이란 성분들 (예를 들면, Fab 분자 및 Fc 도메인 하부단위)이 직접적으로 또는 하나 또는 그 이상의 링커에 의해 펩티드 결합에 의해 연결된다는 것을 의미한다.

[0033]

본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "단일-쇄"란 펩티드 결합에 의해 선형으로 연계된 아미노산 단량체들이 포함된 분자를 지칭한다. 특정 구체예들에 있어서, 항원 결합 모이어티중 하나는 단일-쇄 Fab 분자, 가령 Fab 분자이며, 여기에서 상기 Fab 경쇄와 Fab 중쇄는 펩티드 링커에 의해 연계되어, 단일 펩티드 쇠를 형성한다. 이러한 특정 구체예에서, Fab 경쇄의 C-말단은 단일-쇄 Fab 분자 내 Fab 중쇄의 N-말단에 연결된다. 특정 다른 구체예들에서, 항원 결합 모이어티중 하나는 단일-쇄 Fv 분자 (scFv)다. 본 명세서에서 더 상세하게 설명되는 바와 같이, scFv는 중쇄 (VH)의 가변 도메인의 C-말단 단부에서부터 N-말단 단부까지 폴리펩티드 쇠에 의해 연결된 경쇄(VL)의 가변 도메인을 보유한다. 교대로, 상기 scFv는 VH의 C-말단이 폴리펩티드 쇠에 의해 VL의 N-말단 단부에 연결된 폴리펩티드 쇠를 포함한다.

[0034]

"크로스오버(crossover)" Fab 분자 (또는 "Crossfab"로 지칭된다)는 Fab 중쇄와 경쇄의 가변 영역들 또는 불변 영역들이 맞교환된 Fab 분자를 의미하는데, 가령 크로스오버 Fab 분자는 경쇄 가변 영역과 중쇄 불변 영역이 포함된 펩티드 쇠, 그리고 중쇄 가변 영역과 경쇄 불변 영역이 포함된 펩티드 쇠를 포함한다. 분명하게 하기 위하여, Fab 경쇄와 Fab 중쇄의 가변 영역들이 맞교환된 크로스오버 Fab 분자에서 중쇄 불변 영역이 포함된 펩티드 쇠는 크로스오버 Fab 분자의 "중쇄"로 지칭된다. 역으로, Fab 경쇄와 Fab 중쇄의 불변 영역들이 맞교환된 크로스오버 Fab 분자에서 중쇄 가변 영역이 포함된 펩티드 쇠는 크로스오버 Fab 분자의 "중쇄"로 지칭된다.

- [0035] "틀(Framework)" 또는 "FR"은 추가변 영역 (HVR) 잔기이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다. 가변 도메인의 FR은 일반적으로 4개의 FR 도메인들로 구성된다: FR1, FR2, FR3, 및 FR4. 따라서, HVR 및 FR 서열들은 일반적으로 VH (또는 VL)에서 다음의 서열로 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.
- [0036] "Fc 도메인의 제 1 및 제 2 하부단위의 연합을 촉진시키는 변형"은 Fc 도메인 하부단위가 포함된 폴리펩티드와 동일한 폴리펩티드가 연합되어 동종이량체가 형성되는 것을 감소 또는 방지하는, 펩티드 백본(backbone)의 조작 또는 Fc 도메인 하부단위 해독-후 변형이다. 본 명세서에서 이용된 것과 같이, 연합을 촉진시키는 변형은 연합되기를 바라는 2 개 Fc 도메인 하부단위(가령, Fc 도메인의 제 1 및 제 2 하부단위)에 만들어진 별도의 변형을 특별히 포함하며, 여기에서 두 개 Fc 도메인 하부단위의 연합과 이종이량체 형성을 촉진시킨다. 예를 들면, 특정 구체예들에서, 연합을 촉진시키는 변형은 이러한 연합이 우호적이 되도록 하기 위하여 Fc 도메인 하부단위중 하나 또는 둘 모두의 구조 또는 전하를 변경시킬 수 있다.
- [0037] 용어 "작동 기능(effector functions)"이란 항체 동형(isotype)에 의해 가변적인, 항체의 Fc 영역에 기인된 생물학적 활성을 지칭한다. 항체 작동 기능의 실시예로는 다음을 포함한다: C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성 (CDC), Fc 수용체 결합, 항체-의존적 세포-중재된 세포독성 (ADCC), 항체-의존적 세포의 식작용 (AD CP), 사이토킨 분비, 항원 제공 세포들에 의한 면역 복합체-중재된 항원 취입, 세포 표면 수용체들 (예를 들면 B 세포 수용체)의 하향 조절, 그리고 B 세포 활성화.
- [0038] "활성화 Fc 수용체"는 항체의 Fc 도메인의 관여에 따라 수용체-보유 세포가 작동 기능을 행하도록 자극하는 신호생성 이벤트를 유도하는 Fc 수용체다. 인간 활성화 Fc 수용체들은 Fc γ RIIIa (CD 16a), Fc γ RI (CD64), 및 Fc γ RIIa (CD32)을 포함한다.
- [0039] 항체-의존적 세포-중재된 세포독성 (ADCC)은 면역 작동 세포들에 의해 항체-피복된 표적 세포들의 용해를 유도하는 면역 기전이다. 상기 표적 세포들이란 Fc 영역이 포함된 항체 또는 이의 유도체들이 주로 Fc 영역의 N-말단인 단백질 부분을 통하여 특이적으로 결합하는 세포다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "감소된 ADCC"란 상기 정의된 ADCC 기전에 의해 표적 세포를 에워싼 매질내 주어진 농도의 항체에서 주어진 시간내 용해되는 표적 세포 수의 감소로 정의되거나, 및/또는 ADCC 기전에 의해 주어진 시간 안에 주어진 수의 표적 세포를 용해하는데 요구되는 표적 세포를 에워싼 매질내 항체의 농도 증가로 정의된다. ADCC의 감소는 동일한 표준 생산, 정제, 제형화 및 보관 방법을 이용하여, 단, 공작되지는 않은, 동일한 유형의 숙주 세포들에 의해 만들어진 동일한 항체에 의해 중재된 ADCC와 비례한다. 예를 들면 ADCC를 감소시키는 아미노산 치환이 이의 Fc 도메인 안에 포함된 항체에 의해 중재된 ADCC 감소는 Fc 도메인 안에 이러한 아미노산 치환이 없는 동일한 항체에 의해 중재된 ADCC에 비례한다.
- [0040] **Fc**
- [0041] 본 발명에 따른 항원-결합 구조체들은 이량체 Fc를 포함한다. 일부 측면에 있어서, 상기 Fc는 최소한 한 가지 또는 두 가지 C_{H3} 서열을 포함한다. 일부 측면에 있어서, 상기 Fc는 하나 또는 그 이상의 링커와 함께 또는 링커 없이, 제 1 이종이량체 및/또는 제 2 이종이량체에 결합된다. 일부 측면에 있어서, 상기 Fc는 인간 Fc이다. 일부 측면에 있어서, 상기 Fc는 인간 IgG 또는 IgG1 Fc이다. 일부 측면에 있어서, 상기 Fc는 이종이량성 Fc이다. 일부 측면에 있어서, 상기 Fc는 최소한 한 가지 또는 두 가지 C_{H2} 서열을 포함한다.
- [0042] 일부 측면에 있어서, 상기 Fc는 C_{H3} 서열중 최소 하나에 하나 또는 그 이상의 변형을 포함한다. 일부 측면에 있어서, 상기 Fc는 C_{H2} 서열중 최소 하나에 하나 또는 그 이상의 변형을 포함한다. 일부 측면에 있어서, Fc는 단일 폴리펩티드이다. 일부 측면에 있어서, Fc는 다중 펩티드, 예를 들면, 두 개 폴리펩티드이다.
- [0043] 일부 측면에 있어서, Fc는 2011년 11월 4일자로 제출된 특허 출원 PCT/CA2011/001238 또는 2012년 11월 2일자로 제출된 PCT/CA2012/050780에서 설명된 Fc이며, 이들 각각의 전제 공개문은 모든 목적을 위하여 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.
- [0044] 변형된 CH3
- [0045] 일부 측면에 있어서, 본 명세서에서 설명된 구조체는 비대칭적으로 변형된 CH3 변형 도메인이 포함된 이종이량성 Fc를 포함한다. 상기 이종이량성 Fc는 두 개의 중쇄 불변 도메인 폴리펩티드: 제 1 중쇄 폴리펩티드와 제 2 중쇄 폴리펩티드를 포함할 수 있으며, Fc가 하나의 제 1 중쇄 폴리펩티드와 하나의 제 2 중쇄 폴리펩티드를 포함한다면, 호환이용될 수 있다. 일반적으로, 제 1 중쇄 폴리펩티드는 제 1 CH3 서열을 포함하고, 제 2 중쇄 폴

리캡티드는 제 2 CH3 서열을 포함한다.

[0046] 비대칭 방식으로 도입된 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형이 포함된 2개의 CH3 서열은 두 개의 CH3 서열이 이량체화될 때, 일반적으로 동중이량체보다는 이종이량체 Fc를 조래한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "비대칭 아미노산 변형"은 임의의 변형을 지칭하는데, 제 1 CH3 서열의 특정 위치의 아미노산은 제 2 CH3 서열의 동일한 위치의 아미노산과 상이하며, 제 1 및 제 2 CH3 서열은 선호적으로 동중이량체보다는 이종이량체가 형성되도록 쌍을 이룬다. 이러한 이종이량체화는 각 서열에서 동일한 해당 아미노산 위치에서 두개 아미노산중 오직 하나의 변형 결과일 수 있거나; 또는 제 1 및 제 2 CH3 서열 각각에 동일한 각 위치에서 각 서열의 두 아미노산 모두의 변형 결과일 수 있다. 이종이량성 Fc의 제 1 및 제 2 CH3 서열은 하나 또는 하나 이상의 비대칭 아미노산 변형을 포함할 수 있다.

[0047] 표 A는 전장의 인간 IgG1 중쇄 아미노산 231-447에 상응하는, 인간 IgG1 Fc 서열의 아미노산 서열을 제공한다. CH3 서열은 전장 인간 IgG1 중쇄의 아미노산 341-447을 포함한다.

[0048] 전형적으로 Fc는 이량체화할 수 있는 두 개의 인접 중쇄 서열 (A 및 B)을 포함한다. 일부 측면에 있어서, Fc의 하나 또는 두 서열 모두는 다음 위치에서 하나 또는 그 이상의 돌연변이 또는 변형을 함유한다: EU 번호매김에 따라, L351, F405, Y407, T366, K392, T394, T350, S400, 및/또는 N390. 일부 측면에 있어서, Fc는 표 X에 나타난 돌연변이 서열을 함유한다. 일부 측면에 있어서, Fc는 변이체 1 A-B의 돌연변이를 함유한다. 일부 측면에 있어서, Fc는 변이체 2 A-B의 돌연변이를 함유한다. 일부 측면에 있어서, Fc는 변이체 3 A-B의 돌연변이를 함유한다. 일부 측면에 있어서, Fc는 변이체 4 A-B의 돌연변이를 함유한다. 일부 측면에 있어서, Fc는 변이체 5 A-B의 돌연변이를 함유한다.

표 A: IgG1 Fc 서열들

인간 IgG1 Fc 서열 231-447 (EU-번호매김)			APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS VMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호: 370)
변이체 IgG1 Fc 서열 (231-447)	쇄	돌연변이들	
1	A	L351Y F405A Y407V	
1	B	T366L K392M T394W	
2	A	L351Y F405A Y407V	
2	B	T366L K392L T394W	
3	A	T350V L351Y F405A Y407V	
3	B	T350V T366L K392L T394W	
4	A	T350V L351Y F405A Y407V	
4	B	T350V T366L K392M T394W	
5	A	T350V L351Y S400E F405A Y407V	
5	B	T350V T366L N390R K392M T394W	

[0049]

[0050] 상기 제 1 및 제 2 CH3 서열들은 전장 인간 IgG1 중쇄의 아미노산 231-447과 관련하여, 본 명세서에서 설명된 바와 같은 아미노산 돌연변이를 포함할 수 있다. 한 구체예에서, 상기 이종이량성 Fc는 위치 F405 및 Y407에 아미노산 변형을 보유한 제 1 CH3 서열, 그리고 위치 T394에 아미노산 변형을 보유한 제 2 CH3 서열을 가진, 변형된 CH3 도메인을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 이종이량성 Fc는 L351Y, F405A, 및 Y407V로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 보유하는 제 1 CH3 서열, 그리고 T366L, T366I, K392L, K392M, 및 T394W로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형을 보유하는 제 2 CH3 서열을 가진, 변형된 CH3 도메인을 포함한다.

[0051] 한 구체예에서, 이종이량성 Fc는 위치 L351, F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 보유하는 제 1 CH3 서열, 그리고 위치 T366, K392, 및 T394에서 아미노산 변형을 보유하는 제 2 CH3 서열을 가지며 그리고 제 1 또는 제 2 CH3 서열들중 하나는 위치 Q347에서 아미노산 변형을 더 포함하고, 그리고 다른 CH3 서열은 위치 K360에서 아미노산 변형을 더 포함하는, 변형된 CH3 도메인을 포함한다. 또다른 구체예에서, 이종이량성 Fc는 위치 L351, F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 보유하는 제 1 CH3 서열, 그리고 위치 T366, K392, 및 T394에서 아미노산 변형을 보유하는 제 2 CH3 서열을 가진, 변형된 CH3 도메인을 포함하며, 제 1 또는 제 2 CH3 서열들중 하나는 위치 Q347에서 아미노산 변형을 더 포함하고, 다른 CH3 서열은 위치 K360에서 아미노산 변형을 더 포함하고, 그리고 상기 CH3 서열들중 하나 또는 둘 모두다 아미노산 변형 T350V를 더 포함한다.

[0052] 한 구체예에서, 이종이량성 Fc는 위치 L351, F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 보유하는 제 1 CH3 서열, 그리

고 위치 T366, K392, 및 T394에서 아미노산 변형을 보유하는 제 2CH3 서열을 가진, 변형된 CH3 도메인을 포함하며, 전술한 제 1 및 제 2 CH3 서열들중 하나는 D399R 또는 D399K의 아미노산 변형을 더 포함하고, 다른 CH3 서열은 T411E, T411D, K409E, K409D, K392E 및 K392D중 하나 또는 그 이상을 포함한다. 또다른 구체예에서, 이종이량성 Fc는 위치 L351, F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 보유하는 제 1 CH3 서열, 그리고 위치 T366, K392, 및 T394에서 아미노산 변형을 보유하는 제 2 CH3 서열을 가진 변형된 CH3 도메인을 포함하며, 전술한 제 1 및 제 2 CH3 서열들중 하나는 D399R 또는 D399K의 아미노산 변형을 더 포함하며, 그리고 다른 CH3 서열은 T411E, T411D, K409E, K409D, K392E 및 K392D중 하나 또는 그 이상을 포함하고, 그리고 전술한 CH3 서열들중 하나 또는 둘 모두다 아미노산 변형 T350V를 더 포함한다.

[0053]

한 구체예에서, 이종이량성 Fc는 위치 L351, F405 및 Y407에서 아미노산 변형을 보유하는 제 1 CH3 서열, 그리고 위치 T366, K392, 및 T394에서 아미노산 변형을 보유하는 제 2 CH3 서열을 가진 변형된 CH3 도메인을 포함하며, 여기에서 전술한 CH3 서열들중 하나 또는 둘 모두다 T350V의 아미노산 변형을 더 포함한다.

[0054]

한 구체예에서, 이종이량성 Fc는 다음의 아미노산 변형을 포함하는, 변형된 CH3 도메인을 포함하는데, 여기에서 "A"는 제 1 CH3 서열에 대한 아미노산 변형을 나타내며, 그리고 "B"는 제 2 CH3 서열에 대한 아미노산 변형을 나타낸다: A:L351Y_F405A_Y407V, B:T366L_K392M_T394W, A:L351Y_F405A_Y407V, B:T366L_K392L_T394W, A:T350V_L351Y_F405A_Y407V, B:T350V_T366L_K392L_T394W, A:T350V_L351Y_F405A_Y407V, B:T350V_T366L_K392M_T394W, A:T350V_L351Y_S400E_F405A_Y407V, 및/또는 B:T350V_T366L_N390R_K392M_T394W.

[0055]

상기 하나 또는 그 이상의 비대칭 아미노산 변형은 이종이량성 Fc의 형성을 촉진시킬 수 있는데, 이때 상기 이종이량성 CH3 도메인은 야생형 동종이량체 CH3 도메인과 필적되는 안정성을 보유한다. 한 구체예에서, 상기 하나 또는 그 이상의 비대칭 아미노산 변형은 이종이량성 Fc 도메인의 형성을 촉진시킬 수 있는데, 이때 상기 이종이량성 Fc 도메인은 야생형 동종이량체 Fc 도메인과 필적되는 안정성을 보유한다. 한 구체예에서, 상기 하나 또는 그 이상의 비대칭 아미노산 변형 이종이량성 Fc 도메인의 형성을 촉진시키는데, 이때 상기 이종이량성 Fc 도메인은 차등 주사 열량측정 연구에서 용융 온도 (T_m)를 통하여 관찰된 안정성을 보유하며, 여기에서 상기 용융 온도는 대응하는 대칭 야생형 동종이량체 Fc 도메인의 경우에 관찰된 온도의 4℃ 안에 있다. 일부 측면에 있어서, 상기 Fc는 야생형 동종이량체 Fc와 필적되는 안정성을 가진 이종이량성 Fc 형성을 촉진시키는 C_{H3} 서열들중 최소한 하나에서 하나 또는 그 이상의 변형을 포함한다.

[0056]

한 구체예에서, 상기 CH3 도메인의 안정성은 CH3 도메인의 용융 온도를 측정함으로써, 예를 들면 차등 주사 열량측정 (DSC)에 의해 평가될 수 있다. 따라서, 추가 구체예에서, 상기 CH3 도메인은 약 68℃ 또는 더 높은 용융 온도를 보유한다. 또다른 구체예에서, 상기 CH3 도메인은 약 70℃ 또는 더 높은 용융 온도를 보유한다. 또다른 구체예에서, 상기 CH3 도메인은 약 72℃ 또는 더 높은 용융 온도를 보유한다. 또다른 구체예에서, 상기 CH3 도메인은 약 73℃ 또는 더 높은 용융 온도를 보유한다. 또다른 구체예에서, 상기 CH3 도메인은 약 75℃ 또는 더 높은 용융 온도를 보유한다. 또다른 구체예에서, 상기 CH3 도메인은 약 78℃ 또는 더 높은 용융 온도를 보유한다. 일부 측면에 있어서, 상기 이량체화된 C_{H3} 서열들은 약 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 77.5, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 또는 85℃ 또는 더 높은 용융 온도 (T_m)를 보유한다.

[0057]

일부 구체예들에 있어서, 변형된 CH3 서열들이 포함된 이종이량성 Fc는 발현된 산물에서 동종이량체 Fc와 비교하였을 때, 최소한 약 75%의 순도로 형성될 수 있다. 또다른 구체예에서, 상기 이종이량성 Fc는 약 80% 이상의 순도로 형성된다. 또다른 구체예에서, 상기 이종이량성 Fc는 약 85% 이상의 순도로 형성된다. 또다른 구체예에서, 상기 이종이량성 Fc는 약 90% 이상의 순도로 형성된다. 또다른 구체예에서, 상기 이종이량성 Fc는 약 95% 이상의 순도로 형성된다. 또다른 구체예에서, 상기 이종이량성 Fc는 약 97% 이상의 순도로 형성된다. 일부 측면에 있어서, Fc는 이종이량체는 발현될 때, 약 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 이상의 순도로 형성된다. 일부 측면에 있어서, 단일 세포를 경유하여 발현될 때, 상기 Fc는 약 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 또는 99% 이상의 순도로 형성된 이종이량체이다.

[0058]

이종이량성 Fc 형성을 촉진시키기 위하여 단량체 Fc 폴리펩티드를 변형시키는 추가 방법들은 국제 특허 공개 번호. WO 96/027011 (홀 안으로 놔(knobs into holes)), Gunasekaran et al. (Gunasekaran K. et al. (2010) J Biol Chem. 285, 19637-46, electrostatic design to achieve selective heterodimerization), in Davis et al. (Davis, JH. et al. (2010) Prot Eng Des Sel ;23(4): 195-202, strand exchange engineered domain (SEED) technology), 그리고 Labrijn et al [Efficient generation of stable bispecific IgG1 by controlled Fab-arm exchange. Labrijn AF, Meesters JI, de Goeij BE, van den Bremer ET, Neijssen J, van Kampen MD,

Strumane K, Verploegen S, Kundu A, Gramer MJ, van Berkel PH, van de Winkel JG, Schuurman J, Parren PW. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 26;110(13):5145-50에서 설명된다.

[0059] 일부 구체예들에 있어서 단리된 본 명세서에서 설명된 구조체는 항원에 결합하는 항체 구조체; 그리고 동일한 Fc 폴리펩티드를 함유하지 않은 항체 구조체와 비교하여 우수한 생물물리학적 성질, 가령, 안정성과 제작의 용이성을 갖는 이량체 Fc 폴리펩티드 구조체를 포함한다. 상기 Fc의 중쇄 서열에서 다수의 돌연변이는 상이한 Fc감마 수용체들에 대한 항체 Fc의 친화력을 선택적으로 변경시키는 것으로 당분야에 알려져 있다. 일부 측면에 있어서, 상기 Fc는 Fc-감마 수용체들의 선택적 결합을 촉진시키는 하나 또는 그 이상의 변형을 포함한다.

[0060] CH2 도메인

[0061] 상기 Fc의 CH2 도메인은 표 a에 나타난 서열의 아미노산 231-340이다. 예시적인 돌연변이는 하기에 열거된다:

[0062] · S298A/E333A/K334A, S298A/E333A/K334A/K326A (Lu Y, Vernes JM, Chiang N, et al. J Immunol Methods. 2011 Feb 28;365(1-2):132-41);

[0063] · F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L, F243L/R292P/Y300L/L235V/P396L (Stavenhagen JB, Gorlatov S, Tuailon N, et al. Cancer Res. 2007 Sep 15;67(18):8882-90; Nordstrom JL, Gorlatov S, Zhang W, et al. Breast Cancer Res. 2011 Nov 30;13(6):R123);

[0064] · F243L (Stewart R, Thom G, Levens M, et al. Protein Eng Des Sel. 2011 Sep;24(9):671-8.), S298A/E333A/K334A (Shields RL, Namenuk AK, Hong K, et al. J Biol Chem. 2001 Mar 2;276(9):6591-604);

[0065] · S239D/I332E/A330L, S239D/I332E (Lazar GA, Dang W, Karki S, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Mar 14;103(11):4005-10);

[0066] · S239D/S267E, S267E/L328F (Chu SY, Vostiar I, Karki S, et al. Mol Immunol. 2008 Sep;45(15):3926-33);

[0067] · S239D/D265S/S298A/I332E, S239E/S298A/K326A/A327H, G237F/S298A/A330L/I332E, S239D/I332E/S298A, S239D/K326E/A330L/I332E/S298A, G236A/S239D/D270L/I332E, S239E/S267E/H268D, L234F/S267E/N325L, G237F/V266L/S267D 및 W02011/120134와 W02011/120135에서 열거된 다른 돌연변이들, 이들은 본 명세서의 참고자료에 편입된다. *Therapeutic Antibody Engineering* (William R. Strohl and Lila M. Strohl, Woodhead Publishing series in Biomedicine No 11, ISBN 1 907568 37 9, Oct 2012) 페이지 283에 열거된 돌연변이들.

[0068] 일부 구체예들에 있어서 CH2 도메인은 하나 또는 그 이상의 비대칭 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서 CH2 도메인은 Fc γ R의 선택적 결합을 촉진시키기 위하여 하나 또는 그 이상의 비대칭 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서 상기 CH2 도메인은 단리된 본 명세서에서 설명된 구조체의 단리 및 정제를 허용한다.

[0069] 작동 기능을 개선시키기 위한 추가 변형.

[0070] 일부 구체예들에 있어서 본 명세서에서 설명된 구조체는 이의 작동 기능을 개선시키기 위하여 변형될 수 있다. 이러한 변형은 당분야에 공지되어 있으며, 비-푸코실화(afucosylation), 또는 활성화 수용체, ADCC의 경우 주로 FCGR3a에 대한 항체의 Fc 부분의 친화력의 공작(engineering), CDC의 경우 C1q를 지향하는 친화력의 조작을 포함한다. 다음 표 B는 작동 기능 공작에 대하여 문헌에서 보고된 다양한 디자인을 요약하고 있다.

[0071] 따라서, 한 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 구조체는 표 B에서 명시된 바와 같이, 개선된 작동 기능을 부여하는 하나 또는 그 이상의 아미노산 변형이 포함된 이량체 Fc를 함유할 수 있다. 또다른 구체예에서, 상기 구조체는 작동 기능을 개선시키기 위하여 비-푸코실화될 수 있다.

표 B: CH2 및 작동 기능 공작.

참고자료	돌연변이들	효과
Lu, 2011, Ferrara 2011, Mizushima 2011	비-푸코실화됨	증가된 ADCC
Lu, 2011	S298A/E333A/K334A	증가된 ADCC
Lu, 2011	S298A/E333A/K334A/K326A	증가된 ADCC
Stavenshagen, 2007	F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L	증가된 ADCC
Nordstrom, 2011	F243L/R292P/Y300L/L235V/P396L	증가된 ADCC
Stewart, 2011	F243L	증가된 ADCC
Shields, 2001	S298A/E333A/K334A	증가된 ADCC
Lazar, 2006	S239D/I332E/A330L	증가된 ADCC
Lazar, 2006	S239D/I332E	증가된 ADCC
Bowles, 2006	AME-D, 특정화된 돌연변이는 아님	증가된 ADCC
Heider, 2011	37.1, 공개되지 않은 돌연변이	증가된 ADCC
Moore, 2010	S267E/H268F/S324T	증가된 CDC

[0072]

[0073]

FcRn 결합 및 PK 매개변수들

[0074]

당분야에 공지된 바와 같이, FcRn에 결합은 엔도솜으로부터 세포내이입된(endocytosed) 항체를 다시 혈류로 돌려보낸다(Raghavan et al., 1996, Annu Rev Cell Dev Biol 12:181-220; Ghetie et al., 2000, Annu Rev Immunol 18:739-766). 전장 분자의 큰 크기로 인하여 신장 여과가 배제된 이 과정은 1 내지 3주 범위의 우호적인 항체 혈장 반감기를 결과한다. Fc가 FcRn에 결합되는 것은 또한 항체 운반에 역할을 한다. 따라서, 한 구체예에서, 본 발명의 구조체들은 FcRn에 결합할 수 있다.

[0075]

Fc γ R 및/또는 보체 결합 및/또는 작동 기능을 감소시키는 Fc 변형은 당분야에 공지되어 있다. 최근 공개에서 감소된 또는 침묵된 작동 활성을 가진 항체의 공작에 이용되는 전략이 설명되었다 (Strohl, WR (2009), Curr Opin Biotech 20:685-691, 및 Strohl, WR and Strohl LM, "Antibody Fc engineering for optimal antibody performance" In Therapeutic Antibody Engineering, Cambridge: Woodhead Publishing (2012), pp 225-249 참고). 이들 전략에는 당화(glycosylation)의 변화, IgG2/IgG4 스캐폴드의 사용, 또는 항체의 힌지 또는 항체의 Fc 영역의 CH2 영역들에 돌연변이의 도입을 통하여 작동 기능을 감소시키는 것이 포함된다. 예를 들면, US 특허 공개 번호 2011/0212087 (Strohl), 국제 특허 공개 번호. WO 2006/105338 (Xencor), US 특허 공개 번호 2012/0225058 (Xencor), US 특허 공개 번호 2012/0251531 (Genentech), 및 Strop et al ((2012) J. Mol. Biol. 420: 204-219)에서는 상기 Fc에 Fc γ R 또는 보체 결합을 감소시키기 위한 특이적 변형이 설명된다.

[0076] 공지의 아미노산 변형의 특정, 비-제한적인 예들은 다음의 표에서 확인되는 것들을 포함한다:

표 C: Fc에 FcγR 또는 보체 결합을 감소시키기 위한 변형

회사	돌연변이들
GSK	N297A
Ortho Biotech	L234A/L235A
Protein Design labs	IGG2 V234A/G237A
Wellcome Labs	IGG4 L235A/G237A/E318A
GSK	IGG4 S228P/L236E
Alexion	IGG2/IGG4combo
Merck	IGG2 H268Q/V309L/A330S/A331S
Bristol-Myers	C220S/C226S/C229S/P238S
Seattle Genetics	C226S/C229S/E3233P/L235V/L235A
Amgen	대장균(E.coli) 생산, 비-글리코
Medimmune	L234F/L235E/P331S
Trubion	힌지 돌연변이, 아마도 C226S/P230S

[0077]

[0078] 한 구체예에서, 상기 Fc는 상기 표에서 확인된 최소한 한 가지의 아미노산 변형을 포함한다. 또다른 구체예에서 상기 Fc는 L234, L235, 또는 D265중 최소한 한 가지 아미노산 변형을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 Fc는 L234, L235 및 D265에서 아미노산 변형을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 Fc는 L234A, L235A 및 D265S에서 아미노산 변형을 포함한다.

[0079]

링커

[0080]

본 명세서에서 설명된 구조체들은 본 명세서에서 설명된 Fc에 작동가능하도록 결합된 하나 또는 그 이상의 이중이량체를 포함할 수 있다. 일부 측면에 있어서, Fc는 하나 또는 그 이상의 링커와 함께, 또는 링커 없이, 하나 또는 그 이상의 이중이량체에 결합된다. 일부 측면에 있어서, Fc는 상기 하나 또는 그 이상의 이중이량체에 직접 결합된다. 일부 측면에 있어서, Fc는 하나 또는 그 이상의 링커에 의해 상기 하나 또는 그 이상의 이중이량체에 결합된다. 일부 측면에 있어서, Fc는 링커에 의해 각 이중이량체의 중쇄에 결합된다.

[0081]

일부 측면에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 링커는 하나 또는 그 이상의 폴리펩티드 링커이다. 일부 측면에 있어서, 상기 하나 또는 그 이상의 링커는 하나 또는 그 이상의 IgG1 힌지 영역들을 포함한다.

[0082]

포맷 scFv

[0083]

본 명세서에서 설명된 항원 결합 구조체들은 이중-특이적인데, 예를 들면, 이들은 두 가지 별개의 항원에 특이적으로 각각 결합할 수 있는 최소한 두 가지 항원 결합 폴리펩티드 구조체들을 포함한다. 한 가지 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 scFv 포맷 안에 있다 (가령 항원 결합 도메인들은 중쇄 가변 도메인과 경쇄 가변 도메인을 포함한다). 한 구체예에서 전술한 scFv 분자는 인간이다. 또다른 구체예에서 전술한 scFv 분자는 인간화된 것이다.

[0084]

상기 scFv 분자에서, 경쇄 가변 영역의 C-말단은 중쇄 가변 영역의 N-말단에 연결될 수 있으며, 또는 중쇄 가변 영역의 C-말단은 경쇄 가변 영역의 N-말단에 연결될 수 있다.

- [0085] 상기 가변 영역들은 직접적으로 연결되거나, 또는 전형적으로, 링커 펩티드를 통하여 연결되어, 기능적 항원 결합 모이어티의 형성을 허용한다. 전형적 펩티드 링커들은 약 2-20개의 아미노산을 포함하며, 이들은 본 명세서에서 설명되거나, 또는 당분야에 공지된다. 적합한, 비-면역원성 링커 펩티드는 예를 들면, (G4S)_n, (SG4)_n, (G4S)_n, G4(SG4)_n 또는 G2(SG2)_n 링커 펩티드를 함유하며, 여기에서 n은 일반적으로 1 내지 10 사이의 수, 전형적으로 2 내지 4 사이의 수가 된다.
- [0086] 상기 scFv 분자는 중쇄와 경쇄 가변 도메인들 사이에 이황화물 다리에 의해 추가 안정화될 수 있고, 예를 들면 Reiter et al. (Nat Biotechnol 14, 1239-1245 (1996))에서 설명된 바와 같다. 이러한 이유로, 한 구체예에서 본 발명의 T 세포 활성화 이중-특이적 항원 결합 분자는 scFv 분자를 포함하고, 여기에서 중쇄 가변 도메인에서 아미노산과 경쇄 가변 도메인에서 아미노산은 시스테인으로 대체되어, 이황화물 다리가 중쇄와 경쇄 가변 도메인 사이에 형성될 수 있다. 특이적 구체예에서 경쇄 가변 도메인의 위치 44의 아미노산과 중쇄 가변 도메인의 위치 100의 아미노산은 시스테인으로 대체되었다 (Kabat 번호매김).
- [0087] 당분야에 공지된 바와 같이, scFvs는 [Miller et al., Protein Eng Des Sel. 2010 Jul;23(7):549-57; Igawa et al., MAbs. 2011 May-Jun;3(3):243-5; Perchiacca & Tessier, Annu Rev Chem Biomol Eng. 2012;3:263-86.]에서 설명된 바와 같이, CDR 서열의 돌연변이에 의해 또한 안정화될 수 있다.
- [0088] **HVR 및 CDR**
- [0089] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열에서 초가변적이고, 및/또는 구조적으로 특정된 루프("초가변 루프")를 형성하는 항체 가변 도메인의 영역을 지칭한다. 일반적으로, 고유한 4개-쇄로 된 항체는 6개의 HVRs; VH에 3개 (H1, H2, H3), 그리고 VL에 3개 (L1, L2, L3)를 포함한다. HVRs는 일반적으로 초가변 루프 및/또는 상보성 결정 영역들 (CDRs)의 아미노산 잔기를 포함하는데, 후자는 최대 서열 가변성이며 및/또는 항원 인지에 관련된다. VH에서 CDR1을 제외하고, CDRs는 초가변 루프를 형성하는 아미노산 잔기를 일반적으로 포함한다. 초가변 영역들 (HVRs)은 "상보성 결정 영역들" (CDRs)로 또한 지칭되는데, 이들 용어는 본 명세서에서 항원 결합 영역들을 형성하는 가변 영역의 일부분과 관련하여 호환이용된다. 이 특정 영역은 Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, Sequences of Proteins of Immunological Interest (1983) and by Chothia et al., J Mol Biol 196:901-917 (1987)에서 설명되며, 이때 상기 정의는 서로 비교될 때 아미노산 잔기의 중첩 또는 하위집단을 포함한다. 그럼에도 불구하고, 항체 또는 이의 변이체의 CDR에 정의의 적용은 본 명세서에서 정의된 그리고 이용된 바와 같이 용어의 범위 안에 있다. 상기 언급된 참고자료 각각에서 정의된 바와 같이 CDRs를 포함하는 적절한 아미노산 잔기는 비교를 위하여 하기 표 1에 제시된다. 특정 CDR을 포괄하는 정확한 잔기 번호는 CDR의 서열 및 크기에 따라 변화될 것이다. 항체의 가변 영역 아미노산 서열이 제공되면, 어떤 잔기가 특정 CDR을 포함하는 지를 당업자는 통상적으로 판단할 수 있다.
- [0090] **항원들**
- [0091] 상기 항원 결합 구조체는 최소한 한 가지 항원, 예를 들면, CD3 항원 및/또는 CD19 항원에 특이적으로 결합한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "항원 결정기(antigenic determinant)"은 "항원" 및 "에피토프"와 동의어이며, 그리고 폴리펩티드 거대분자 상에 항원 결합 모이어티가 결합하여 항원 결합 모이어티-항원 복합체를 형성하는 부위(예를 들면, 아미노산의 인접 스트레치(stretch) 또는 비-인접 아미노산의 상이한 영역들로 구성된 형태학적 입체 형태)를 말한다. 실시예들은 CD3 항원들, CD19 항원들, 및 CD20 항원들을 포함한다.
- [0092] 유용한 항원 결정기들은 예를 들면, 종양 세포들의 표면, 바이러스-감염된 세포들의 표면, 다른 병원 세포들의 표면, 면역 세포들의 표면, 혈액 혈장에서 자유롭게, 및/또는 세포외 매트릭스 (ECM)에서 발견될 수 있다. 본 명세서에서 항원으로 언급된 단백질들(예를 들면, CD3, CD19, 및 C20)은 다른 언급이 없는 한, 포유류, 이를 테면 영장류 (예를 들면, 인간) 및 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫)가 포함된 임의의 척추동물 원천으로부터 취한 임의의 고유한 형태의 단백질일 수 있다. 특정 구체예에 있어서 상기 항원은 인간 단백질이다. 본 명세서에서 특이적 단백질을 언급할 때, 상기 용어는 "전장"의 가공안된(unprocessed) 단백질을 뿐만 아니라 세포로부터 가공에 의해 결과된 임의의 형태의 단백질을 포괄한다. 상기 용어는 또한 상기 단백질의 자연적으로 생성되는 변이체, 예를 들면 접목(splice) 변이체 또는 대립유전자(allelic) 변이체를 포괄한다. 항원으로 유용한 기타 인간 단백질들은 다음을 포함하나 이에 국한되지 않는다: 흑색종-연합된 콘드로이틴 술페이트 프로테오글리칸 (MCSP), 콘드로이틴 술페이트 프로테오글리칸 4로도 알려진(UniProt no. Q6UVK1 (version 70), NCBI RefSeq no. NP_001888.2); 섬유아세포 활성화 단백질 (FAP), 또한 세프라에즈(Seprase)로도 알려진(UniProt nos. Q12884, Q86Z29, Q99998, NCBI Accession no. NP_004451); 암종배아 항원 (CEA), 또한 암종배아 항원-관련된

세포 흡착 분자 5 (UniProt no. P06731 (version 119), NCBI RefSeq no. NP_004354.2); CD33, gp67 또는 Siglec-3으로도 알려짐 (UniProt no. P20138, NCBI Accession nos. NP_001076087, NP_001171079); 상피 성장 인자 (EGFR), ErbB-1 또는 Her1으로도 알려짐(UniProt no. P0053, NCBI Accession nos. NP_958439, NP_958440), 그리고 CD3, 구체적으로 CD3의 입실론 하부단위 (인간 서열의 경우 UniProt no. P07766 (version 130), NCBI RefSeq no. NP_000724.1; 또는 사이노물구스 [*Macaca fascicularis*] 서열의 경우 UniProt no. Q95L15 (version 49), NCBI GenBank no. BAB71849.1 참고).

[0093] 특정 구체예들에 있어서 본 발명의 T 세포 활성화 이중특이적 항원 결합 분자는 활성화 T 세포 항원 또는 상이한 종의 표적 항원 들간에 보존된 활성화 T 세포 항원 또는 표적 세포 항원의 에피토프에 결합한다

[0094] "특이적 결합" 또는 "선택적 결합"이란 상기 결합이 상기 항원에 대하여 선택적이며, 원치 않는 또는 비-특이적 상호작용으로부터 구별된다는 것을 의미한다. 항원 결합 모이어티가 특이적 항원 결정기에 결합하는 능력은 효소-연계된 면역흡착 분석 (ELISA) 또는 당기술에서 익숙한 다른 기술, 예를 들면 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 기술 (BIAcore 기구 상에서 분석됨) (Liljeblad et al, Glyco J 17, 323-329 (2000)), 및 추가적인 결합 분석 (Heeley, Endocr Res 28, 217-229 (2002))을 통하여 측정될 수 있다. 한 구체예에서, 무관한 단백질에 항원 결합 모이어티의 결합하는 정도는 예를 들면, SPR에 의해 측정하였을 때, 상기 항원에 상기 항원 결합 모이어티가 결합하는 수준의 약 10% 미만이다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 항원에 결합하는 항원 결합 모이어티, 또는 항원 결합 모이어티가 포함된 항원 결합 분자는 $< 1 \mu\text{M}$, $< 100 \text{ nM}$, $< 10 \text{ nM}$, $< 1 \text{ nM}$, $< 0.1 \text{ nM}$, $< 0.01 \text{ nM}$, 또는 $< 0.001 \text{ nM}$ (예를 들면 10^{-8} M 또는 그 미만, 예를 들면 10^{-8} M 내지 10^{-13} M , 예를 들면, 10^{-9} M 내지 10^{-13} M)의 해리 상수 (K_D)를 갖는다.

[0095] "친화력(Affinity)"이란 분자의 단일 결합 부위 (예를 들면, 수용체)와 이의 결합 짝 (예를 들면, 리간드) 사이에 비-공유 상호작용의 총 강도를 말한다. 다른 언급이 없는 한, 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "결합 친화력(binding affinity)"이란 결합 쌍의 구성요소들간 (예를 들면, 항원 결합 모이어티와 항원, 또는 수용체와 이의 리간드)에 1:1 상호작용을 반영한 고유한 결합 친화력을 지칭한다. 분자 X가 이의 짝 Y에 대한 친화력은 해리 상수 (K_D)로 나타낼 수 있는데, 이는 각각 해리 속도 상수와 연합 속도의 비율 (차레로 k_{off} 및 k_{on})이다. 따라서, 등가의 친화력은 속도 상수의 비율이 동일하게 유지되는 한, 상이한 속도 상수를 포함할 수 있다. 친화력은 본 명세서에서 설명된 것이 포함된 당분야에 공지된 잘 확립된 방법들에 의해 측정될 수 있다. 친화력을 측정하는 특정 방법은 표면 플라즈몬 공명 (SPR)이다.

[0096] "감소된 결합", 예를 들면 Fc 수용체에 결합 감소는 예를 들면, SPR에 의해 측정되었을 때, 각 상호작용에 대한 친화력의 감소를 지칭한다. 명확하게 하기 위하여, 상기 용어는 또한 상기 친화력이 0 (또는 분석 방법의 탐지 한계 이하로), 가령 상호작용의 완벽한 제거까지 포함된다. 역으로, "증가된 결합"이란 각 상호작용에 대하여 결합 친화력의 증가를 지칭한다.

[0097] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "활성화 T 세포 항원"이란 T 림프구, 구체적으로 세포독성 T 림프구의 표면 상에 발현된 항원 결정기를 지칭하는데, 항원 결합 분자와 상호작용 시, T 세포 활성화를 유도할 수 있다. 구체적으로, 항원 결합 분자와 활성화 T 세포 항원의 상호작용은 T 세포 수용체 복합체의 신호생성 캐스캐이드를 촉발시킴으로써, T 세포 활성화를 유도할 수 있다. 특정 구체예에 있어서, 활성화 T 세포 항원은 CD3이다.

[0098] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "T 세포 활성화"는 T 림프구, 구체적으로 세포독성 T 림프구의 하나 또는 그 이상의 세포 반응을 지칭하며, 이러한 반응은 증식, 분화, 사이토킨 분비, 세포독성 작동 분자 방출, 세포독성 활성화, 그리고 활성화 표식들의 발현으로부터 선택된다. 본 발명의 T 세포 활성화 이중특이적 항원 결합 분자들은 T 세포 활성화를 유도할 수 있다. T 세포 활성화를 측정하기 위한 적합한 분석은 본 명세서에서 설명된 분야에 공지되어 있다.

[0099] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "표적 세포 항원"이란 표적 세포의 표면, 예를 들면 종양, 이를 태면 암 세포 또는 종양 간질의 B 세포에 있는 항원 결정기를 말한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 항원 결합 모이어티 등등에 있어서, 용어 "제1" 및 "제2"는 한 가지 이상 유형의 모이어티가 있을 때 편의상 구별을 위하여 이용된다. 명시적인 언급이 없는 한, 이들 용어가 T 세포 활성화 이중특이적 항원 결합 분자의 특정 순서 또는 방향을 부여하기 위한 의도로 사용되지 않는다.

[0100] 본 명세서에서 이용된 바와 같이 용어 "종간(cross-species) 결합" 또는 "종간(interspecies) 결합"이란 예를 들면, 인간 및 다른 유기체, 비-침팬지 영장류에 국한되지 않는 다른 유기체에서 동일한 표적 분자에 본 명세서

에서 설명된 결합 도메인의 결합을 의미한다. 따라서, "중간(cross-species) 결합" 또는 "종간(interspecies) 결합"은 상이한 종에서 발현된 동일한 분자 "X"(가령, 동족체(homolog)에 대한 종간 반응성이지만, 그러나, "X" 이외의 분자에 대해서는 반응성이 없는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들면 인간 CD3 입실론을 인지하는 단일클론 항체가 비-침팬지 영장류 CD3 입실론, 예를 들면 마카크(macaque) CD3 입실론에 대한 종간 특이성은 예를 들면, FACS 분석에 의해 결정될 수 있다. 상기 FACS 분석은 인간 및 비-침팬지 영장류 CD3 입실론 항원들을 각각 발현시키는 전술한 인간 및 비-침팬지 영장류 세포들, 예를 들면 마카크(macaque) 세포들에 대한 결합에 대하여 테스트되는 방식으로 실행된다. 추가적인 분석들은 당업자들에게 잘 알려져 있다. 전술한 주제는 PSCA, CD19, C-MET, 엔도시알린(Endosialin), EpCAM, IGF-1R 및 FAP α 항원에 대하여 적절히 수정되어 적용된다: 예를 들면 인간 PSCA, CD19, C-MET, 엔도시알린, EpCAM, IGF-1R 또는 FAP α를 인지하는 단일클론 항체가 비-침팬지 영장류 PSCA, CD19, C-MET, 엔도시알린, EpCAM, IGF-1R 또는 FAP α, 예를 들면 마카크(macaque) PSCA, CD19, C-MET, 엔도시알린, EpCAM, IGF-1R 또는 FAP α에 대한 종간 특이성은 예를 들면, FACS 분석에 의해 결정될 수 있다. 상기 FACS 분석은 인간 및 비-침팬지 영장류 PSCA, CD19, C-MET, 엔도시알린, EpCAM, IGF-1R 또는 FAP α 항원들을 각각 발현시키는 전술한 인간 및 비-침팬지 영장류 세포들, 예를 들면 마카크(macaque) 세포들에 대한 결합에 대하여 테스트되는 방식으로 실행된다.

[0101] CD3, CD19, 및 CD20

[0102] 본 발명의 항원 결합 구조체들은 CD3 항원 및/또는 CD19 항원 및/또는 CD20 항원에 단가적으로 그리고 특이적으로 결합하는 항원 결합 폴리펩티드 구조체들을 포함한다.

[0103] 본 명세서에서 설명된 바와 같이, "CD3" 또는 "CD3 복합체"는 서로 비-공유적으로 연합되고, T-세포 수용체와 비-공유적으로 연합된 성숙한 T-림프구내 최소한 5개의 막-결합된 폴리펩티드의 복합체다. 상기 CD3 복합체는 감마, 델타, 입실론, 제타, 및 에타 쇠 (또한 하부단위로도 지칭됨)를 포함한다. 비-인간 단일클론 항체는 뮤린 항체 OKT3, SP34, UCHT1 또는 64.1로 구체화된 바와 같이, 이들 쇠의 일부에 대항하여 개발되어 왔었다. (예를 들면, June, et al., J. Immunol. 136:3945-3952 (1986); Yang, et al., J. Immunol. 137:1097-1100 (1986); 및 Hayward, et al., Immunol. 64:87-92 (1988) 참고). T 세포들 상에 예를 들면, 고정된 항-CD3-항체에 의한 CD3의 클러스터링은 T 세포 수용체의 관계와 유사하나, 이의 클론 전형적 특이성과는 독립적으로 T 세포 활성화를 유도한다. 대부분의 항-CD3-항체는 CD3 ε-쇄를 인지한다.

[0104] 한 구체예에서, 상기 이중-특이적 항원-결합 구조체는 OKT3 (ORTHOCLONE-OKT3™ (무로모나브-CD3); 테플리주마브™ (MGA031, Eli Lilly); 중간 반응성-CD3 (Micromet, US2011/0275787); 블리나투모마브™; UCHT1 (Pollard et al. 1987 J Histochem Cytochem. 35(11):1329-38); NI0401 (WO2007/033230); 비실리주마브 (visilizumab) (US25834597)로부터 유도된 CD3 항원에 단가적으로 그리고 특이적으로 결합하는 CD3 항원 결합 폴리펩티드를 포함한다. 한 구체예에서 상기 이중-특이적 항원-결합 구조체는 CD3 항원 및 X35-3, VIT3, BMA030 (BW264/56), CLB-T3/3, CRIS7, YTH12.5, F111-409, CLB-T3.4.2, WT31, WT32, SPv-T3b, 11D8, XIII-141, XIII-46, XIII-87, 12F6, T3/RW2-8C8, T3/RW2-4B6, OKT3D, M-T301, SMC2 및 F101.01로 구성된 군에서 선택된 CD3 특이적 항체로부터 유도된 CD3 항원-결합 폴리펩티드의 VH 및 VL 영역들에 단가적으로 그리고 특이적으로 결합하는 CD3 항원 결합 폴리펩티드를 포함한다.

[0105] 본 발명에 따르면, 전술한 VH 및 VL 영역들은 다른 TCR 하부단위 내용에서 인간 CD3 입실론을 특이적으로 인지할 수 있는 항체/항체 유도체들 및 이와 유사한 것들로부터 유도된다.

[0106] 본 발명의 약학 조성물에 포함된 이중특이적 항원 결합 구조체(들)에서 이용되는 가변 영역(VH 및 VL)을 제공하는 인간 CD19에 대항하여 지향되는 항체/항체분자들/항체 유도체들은 당업계에 잘 공지되어 있다. 한 구체예에서, 상기 CD19-결합 항원-결합 폴리펩티드는 인간 CD19를 지향하는 항체로부터 유도되는데 이를 테면, 예를 들면 다음을 포함한다: 4G7 (Meecker (1984) Hybridoma 3, 305-20); B4 (Freedman (1987) Blood 70, 418-27; B43 (Bejcek (1995) Cancer Res. 55, 2346-51); BU12 (Callard et al., J. Immunology, 148(10):2983-7 (1992), Flavell (1995) Br. J. Cancer 72, 1373-9); CLB-CD19 (De Rie (1989) Cell. Immunol. 118, 368-81); Leu-12 (MacKenzie (1987), J. Immunol. 139, 24-8); SJ25-C1 (GenTrak, Plymouth Meeting, Pa.), J4.119 (Beckman Coulter, Krefeld, Germany), B43 (PharMingen, San Diego, Calif.), SJ25C1 (BD PharMingen, San Diego, Calif.), FMC63 (IgG2a) (Zola et al., Immunol. Cell. Biol. 69(PT6): 411-22 (1991); Nicholson et al., Mol. Immunol., 34:1157-1165 (1997); Pietersz et al., Cancer Immunol. Immunotherapy, 41:53-60 (1995)), 및/또는 HD237 (IgG2b) (Fourth International Workshop on Human Leukocyte Differentiation Antigens, Vienna, Austria, 1989; and Pezzutto et al., J. Immunol., 138(9):2793-2799 (1987)). 상기

CD19 항원-결합 폴리펩티드는 또한 항체, 이를 테면 Mor-208, MEDI-551, MDX-1342, 또는 Hammer (2012) Mabs4:5, 571-577에서 설명된 바와 같이, 다른 항-CD19 항체로부터 유도될 수 있다. 여전히 또다른 구체예에서 전술한 VH(CD19) 및 VL(CD19) 영역들 (또는 CDRs와 같은 이의 일부분)은 HD37 하이브리도마에 의해 제공되는 항체로부터 유도된다 (Pezzutto (1997), J. Immunol. 138, 2793-9).

[0107] CD20은 성숙 B 세포들의 세포 막에서 발현되는 비-당화된 인단백질이다. CD20은 B 세포 종양-연합된 항원으로 간주되는데, 그 이유는 B-세포 비-호지킨 림프종 (NHLs) 및 다른 B-세포 악성의 95% 이상에서 발현되지만, 전구 체 B-세포들, 수지상 세포들 및 혈장 세포들에는 존재하지 않기 때문이다. 항-CD20 항체는 보체 의존적 세포독성 (CDC), 항체- 의존적 세포 증재된 세포독성 (ADCC) 및/또는 자가사멸 유도 및 화학요법에 대한 민감화에 의해 CD20-발현 종양 세포들을 사멸시키는 것으로 본다. 이중-특이적 항원-결합 구조체들은 항-CD20 항체 리투시마브(rituximab), 오파투무마브(ofatumumab), 또는 토시투무마브(tositumumab)로부터 유도될 수 있다. 리투시마브(RITUXAN®) 항체는 CD20에 대항된 유전공학적으로 공작된 키메라 무린/인간 단일클론 항체다. 리투시마브는 U.S. 특허 5,736,137 (Anderson et al.)에서 "C2B8"로 불린 항체다. CD20 항원-결합 폴리펩티드는 Lim et al., Haematologica 2010; 95(1): 135-143에서 설명된 바와 같이 추가적인 항-CD20 항체로부터 또한 유도될 수 있다.

[0108] 특정 CD 항원들의 발현은 림프조혈 세포들의 특이적 계통에 매우 제한적이며, 그리고 지난 수년간에 걸쳐 림프구-특이적 항원들에 대항하여 지향된 항체들은 시험관 또는 동물 모델에서 효과적인 치료를 개발하는데 이용되어 왔었다. 이점에 있어서, CD19는 매우 유용한 표적이라는 것이 증명되었다. CD19는 프로 B 세포에서부터 성숙 B 세포에 이르는 전체 B 계통에서 발현되며, 떨어져 나오지 않으며(not shed), 모든 림프종 세포들에서 균일하게 발현되며, 그리고 줄기 세포에는 없다.

[0109] CD3 복합체 결합 폴리펩티드 구조체들:

[0110] 본 발명에서 제공된 상기 항원-결합 구조체들의 구체예들에 있어서, 전술한 항원-결합 구조체는 최소한 한 가지 CD3을 발현시키는 세포에서 CD3 복합체에 결합하는 최소한 한 가지 CD3 결합 폴리펩티드 구조체를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 최소한 한 가지 CD3 결합 폴리펩티드 구조체는 CD3 특이적 항체, 나노바디(nanobody), 피브로넥틴, 아피바디, 안티칼린, 시스테인 노트(knot) 단백질, DARPIn, 아비머(avimer), Kunitz 도메인 또는 변이체 또는 이의 유도체로부터 최소한 한 가지 CD3 결합 도메인을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 최소한 한 가지 CD3 결합 도메인은 면역원성을 감소시키는 변형을 포함하지 않는 대응하는 CD3 결합 도메인과 비교하였을 때, 면역원성을 감소시키는 최소한 한 가지 아미노산 변형을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 최소한 한 가지 CD3 결합 도메인은 변형을 포함하지 않는 대응하는 CD3 결합 도메인과 비교하였을 때, T_m 에 의해 측정되었을 때, 이의 안정성을 증가시키는 최소한 한 가지 아미노산 변형을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 전술한 최소한 한 가지 변형이 포함되지 않는 고유한 CD3 결합 도메인과 비교하였을 때, T_m 이 약 3도 증가된다. 일부 구체예들에 있어서, 전술한 최소한 한 가지 변형이 포함되지 않는 고유한 CD3 결합 도메인과 비교하였을 때, T_m 이 약 5도 증가된다. 일부 구체예들에 있어서, 전술한 최소한 한 가지 변형이 포함되지 않는 고유한 CD3 결합 도메인과 비교하였을 때, T_m 이 약 8도 증가된다. 일부 구체예들에 있어서, 전술한 최소한 한 가지 변형이 포함되지 않는 고유한 CD3 결합 도메인과 비교하였을 때, T_m 이 약 10도 증가된다.

[0111] 일부 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 상기 최소한 한 가지 CD3 결합 폴리펩티드 구조체는 CD3 특이적 항체의 최소한 한 가지 CD3 결합 도메인을 포함하며, 여기에서 전술한 CD3 특이적 항체는 경쇄가 없는 중쇄 항체다.

[0112] 특정 다른 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 상기 최소한 한 가지 CD3 결합 폴리펩티드 구조체는 비-항체 단백질 스캐폴드 도메인으로부터 유도된 최소한 한 가지 CD3 결합 도메인을 포함한다.

[0113] 특정 구체예들에 있어서, 상기 CD3 결합 폴리펩티드 구조체들은 CD3 결합 Fab 구조체들 (가령 항원 결합 구조체들은 각각 가변 및 불변 영역이 포함된 중쇄와 경쇄를 포함)이다. 일부 구체예에 있어서 전술한 Fab 구조체는 포유류의 것이다. 한 구체예에서 전술한 Fab 구조체는 인간의 것이다. 또다른 구체예에서 전술한 Fab 구조체는 인간화된 것이다. 여전히 또다른 구체예에서 전술한 Fab 구조체는 인간 중쇄와 경쇄 불변 영역들중 최소한 하나를 포함한다. 추가 구체예에 있어서 전술한 Fab 구조체는 단일 쇄 Fab (scFab)이다.

[0114] 특정 구체예들에 있어서 상기 CD3 결합 폴리펩티드 구조체들은 CD3 결합 scFab 구조체들을 포함하며, 여기에서 Fab 경쇄의 C-말단은 펩티드 링커에 의해 Fab 중쇄의 N-말단에 연결된다. 상기 펩티드 링커는 기능적 CD3 결합

모이어티를 형성하도록 Fab 중쇄와 경쇄의 배열을 허용한다. 특정 구체예들에 있어서, Fab 중쇄와 경쇄를 연결하는데 적합한 상기 펩티드 링커들은 글리신-세린 링커, 예를 들면, $(G_mS)_n$ -GG (서열 번호: 360), $(SG_n)_m$ (서열 번호: 361), $(SEG_n)_m$ (서열 번호: 362)이 포함되나 이에 국한되지 않는 링커를 포함하며, 여기에서 m 및 n은 0-20이다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 scFab 구조체는 크로스-오버(cross-over) 구조체이며, 여기에서 Fab 경쇄와 Fab 중쇄의 불변 영역들이 교환된다. 크로스-오버 Fab의 또다른 구체예에서, Fab 경쇄와 Fab 중쇄의 가변 영역들이 교환된다.

[0115] 특정 구체예들에 있어서, 상기 CD3 결합 폴리펩티드 구조체들은 CD3 결합 Fv 구조체들 (가령 항원 결합 구조체들은 각각 가변이 포함된 중쇄와 경쇄를 포함)을 포함한다. 일부 구체예에 있어서 전술한 Fv 구조체는 포유류의 것이다. 한 구체예에서 전술한 Fv 구조체는 인간의 것이다. 또다른 구체예에서 전술한 Fv 구조체는 인간화된 것이다. 여전히 또다른 구체예에서 전술한 Fv 구조체는 최소한 한 가지의 인간 중쇄와 경쇄 가변 영역들을 포함한다. 추가 구체예에 있어서 전술한 Fv 구조체는 단일 쇠 Fv (scFv)이다.

[0116] 일부 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체의 CD3 결합 폴리펩티드 구조체는 상기 CD3 복합체의 최소한 한 가지 성분에 결합한다. 특이적 구체예에서, 상기 CD3 결합 폴리펩티드 구조체는 상기 CD3 복합체의 최소한 한 가지 CD3 입실론, CD3 감마, CD3 델타 또는 CD3 제타에 결합한다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 CD3 결합 폴리펩티드 구조체는 상기 CD3입실론 도메인에 결합한다. 특정 구체예들에 있어서, 결합 폴리펩티드 구조체는 인간 CD3 복합체에 결합한다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 CD3 결합 폴리펩티드 구조체는 상기 CD3 복합체의 최소한 하나의 구성요소에 중간 결합을 나타낸다.

[0117] 본 명세서에서 최소한 한 가지 CD3을 발현시키는 세포 상에서 CD3 복합체에 결합하는 최소한 한 가지 CD3 결합 폴리펩티드 구조체가 포함된 항원-결합 구조체를 제공하며, 이때 상기 CD3 발현 세포는 T-세포이다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 CD3 발현 세포는 인간 세포이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 CD3 발현 세포는 비-인간, 포유류 세포이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 T 세포는 세포독성 T 세포다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 T 세포는 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포다.

[0118] 본 명세서에서 제공된 상기 항원-결합 구조체들의 특정 구체예들에 있어서, 상기 구조체는 T 세포의 활성화 T 세포의 세포독성 활성을 표적 세포 이를 테면 B 세포로 재지향시킬 수 있다. 특정 구체예에 있어서, 전술한 재지향(redirection)은 표적 세포에 의한 MHC-중재된 펩티드 항원 제공 그리고 및/또는 상기 T 세포의 특이성과는 무관하다.

[0119] 본 명세서에서 B 세포 항원 예를 들면 종양 세포 항원, 그리고 활성화 T 세포 항원에 동시 결합할 수 있는 항원-결합 구조체들을 제공한다. 한 구체예에서, 상기 항원-결합 구조체는 B 세포 항원, 예를 들면 CD19 또는 CD20 및 활성화 T 세포 항원, 예를 들면 CD3에 동시 결합함으로써, T 세포와 표적 B 세포를 가교(crosslinking)시킬 수 있다. 한 구체예에서, 상기 동시 결합으로 표적 B 세포, 예를 들면 종양 세포가 용해된다. 한 구체예에서, 이러한 동시 결합으로 상기 T 세포가 활성화된다. 다른 구체예들에서, 이러한 동시 결합으로 T 림프구, 예를 들면 세포독성 T 림프구의 세포 반응이 초래되며, 이때 반응은 증식, 분화, 사이토킨 분비, 세포독성 작동 분자 방출, 세포독성 활성화, 그리고 활성화 표식들의 발현으로부터 선택된다. 한 구체예에서, 표적 세포 항원에 동시 결합 없이, 활성화된 T 세포 항원에 T 세포 활성화 이중특이적 항원 결합 분자가 결합되어도 T 세포 활성화가 초래되지 않는다.

[0120] CD19 및/또는 CD20 B 세포 결합 폴리펩티드 구조체들:

[0121] 최소한 한 가지 B 세포 상에 표적 항원에 결합하는 최소한 한 가지 항원 결합 폴리펩티드 구조체가 포함된 단리된 항원-결합 구조체들이 본 명세서에서 제공된다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 B 세포 CD21-CD19-CD81 복합체의 최소한 한 가지 구성요소에 결합한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 최소한 한 가지 CD19 결합 도메인 또는 이의 단편을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 최소한 한 가지 CD20 결합 도메인을 포함한다.

[0122] 일부 구체예들에 있어서, 상기 최소한 한 가지 항원 결합 도메인은 CD19 또는 CD20 특이적 항체, 나노바디(nanobody), 피브로넥틴, 아피바디, 안티칼린, 시스테인 노트(knot) 단백질, DARPIn, 아비머(avimer), Kunitz 도메인 또는 변이체 또는 이의 유도체로부터 획득된 CD19 또는 CD20 결합 도메인이다. 일부 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 최소한 한 가지 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 경쇄가 없는 중쇄 항체인 항체로부터 얻은 CD19 또는 CD20 결합 도메인인 최소한 한 가지 항원 결합 도메인을 포함한다.

- [0123] 일부 구체예들에 있어서, 상기 최소한 한 가지 항원 결합 도메인은 변형이 포함되지 않은 대응하는 항원 결합 도메인과 비교하였을 때, 이의 면역성을 감소시키는 최소한 한 가지 아미노산 변형이 포함된 CD19 또는 CD20 결합 도메인이다. 한 구체예에서, 상기 최소한 한 가지 항원 결합 도메인은 변형이 포함되지 않은 대응하는 항원 결합 도메인과 비교하였을 때, Tm에 의해 측정되었을 때, 이의 안정성을 증가시키는 최소한 한 가지 아미노산 변형을 포함하는 CD19 또는 CD20 결합 도메인이다.
- [0124] 특정 구체예들에 있어서, 상기 최소한 한 가지 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 B 세포의 CD19와 CD20중 최소한 하나에 결합하는 Fab 구조체이다. 일부 구체예에 있어서 전술한 Fab 구조체는 포유류의 것이다. 한 구체예에서 전술한 Fab 구조체는 인간의 것이다. 또다른 구체예에서 전술한 Fab 구조체는 인간화된 것이다. 여전히 또다른 구체예에서 전술한 Fab 구조체는 인간 중쇄와 경쇄 불변 영역들중 최소한 하나를 포함한다. 추가 구체예에 있어서 전술한 Fab 구조체는 단일 쇠 Fab (scFab)이다.
- [0125] 특정 구체예들에 있어서 상기 CD19 및/또는 CD20 결합 폴리펩티드 구조체는 scFab 구조체를 포함하며, 여기에서 Fab 경쇄의 C-말단은 펩티드 링커에 의해 Fab 중쇄의 N-말단에 연결된다. 상기 펩티드 링커는 기능적 CD19 및/또는 CD20 결합 모이어티를 형성하도록 Fab 중쇄와 경쇄의 배열을 허용한다. 특정 구체예들에 있어서, Fab 중쇄와 경쇄를 연결하는데 적합한 상기 펩티드 링커들은 글리신-세린 링커, 예를 들면, (G_mS)_n-GG (서열 번호: 363), (SG_n)_m, (서열 번호: 364), (SEG_n)_m (서열 번호: 365)이 포함되나 이에 국한되지 않는 링커를 포함하며, 여기에서 m 및 n은 0-20이다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 scFab 구조체는 크로스-오버(cross-over) 구조체이며, 여기에서 Fab 경쇄와 Fab 중쇄의 불변 영역들이 교환된다. 크로스-오버 Fab의 또다른 구체예에서, Fab 경쇄와 Fab 중쇄의 가변 영역들이 교환된다.
- [0126] 특정 구체예들에 있어서, 상기 최소한 한 가지 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 B 세포의 CD19와 CD20중 최소한 하나에 결합하는 Fv 구조체이다. 일부 구체예에 있어서 전술한 Fv 구조체는 포유류의 것이다. 한 구체예에서 전술한 Fv 구조체는 인간의 것이다. 또다른 구체예에서 전술한 Fv 구조체는 인간화된 것이다. 여전히 또다른 구체예에서 전술한 Fv 구조체는 최소한 한 가지의 인간 중쇄와 경쇄 가변 영역들을 포함한다. 추가 구체예에 있어서 전술한 Fv 구조체는 단일 쇠 Fv (scFv)이다.
- [0127] 특정 구체예들에 있어서, 상기 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 B 세포 표면에서 발현되는 최소한 하나의 항원에 대한 중간 결합을 나타낸다. 일부 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체의 상기 항원 결합 폴리펩티드 구조체는 포유류 CD19와 CD20중 최소한 하나에 결합한다. 특정 구체예들에 있어서, 결합 폴리펩티드 구조체는 인간 CD19 또는 CD20에 결합한다.
- [0128] B 세포 항원, 예를 들면 종양 세포 항원, 및 활성화 T 세포 항원에 동시 결합할 수 있는 구조체들을 본 명세서에서 제공한다. 한 구체예에서, 상기 항원-결합 구조체는 B 세포 항원, 예를 들면 CD19 또는 CD20 및 활성화 T 세포 항원, 예를 들면 CD3에 동시 결합함으로써, T 세포와 표적 B 세포를 가교(crosslinking)시킬 수 있다.
- [0129] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체는 질병과 연관된 최소한 한 가지 B 세포 상에 있는 표적 항원, 이를 테면 CD19 또는 CD20에 결합하는 최소한 한 가지 항원 결합 폴리펩티드 구조체를 포함한다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 질환은 암종, 육종, 백혈병, 림프종 및 신경교종에서 선택된 암이다. 한 구체예에서, 암은 편평 세포 암종, 선암종, 변이 세포 암종, 골육종 및 연조직 육종중 최소한 한 가지다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 최소한 한 가지 B 세포는 림프구 또는 골수 세포인 자가면역 반응성 세포다.
- [0130] 추가적인 항원 결합 구조체들:
- [0131] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체는 다음중 최소한 한 가지에 결합하는 최소한 한 가지 결합 도메인을 더 포함한다: GPA133, EpCAM, EGFR, IGFR, HER-2 neu, HER-3, HER-4, PSMA, CEA, MUC-1 (무친(mucin)), MUC2, MUC3, MUC4, MUC5, MUC7, CCR4, CCR5, CD19, CD20, CD33, CD30, 강글리오시드 GD3, 9-O-아세틸-GD3, GM2, Poly SA, GD2, 카르보안하이드라제 IX (MN/CA IX), CD44v6, 소닉 헤지호그(Sonic Hedgehog (Shh)), Wue-1, 혈장 세포항원, (막-결합된), 흑색종 콘드로이틴 술페이트 프로테오글리칸 (MCSP), CCR8, TNF-알파 전구물질, STEAP, 메소텔린, A33 항원, 전립선 줄기 세포 항원 (PSCA), Ly-6; 데스모글레인 4, E-카드헤린 네오에피토프, 태아 아세틸콜린 수용체, CD25, CA19-9 표지, CA-125 표지 및 물레리안 저해성 물질(Muellerian Inhibitory Substance (MIS)) 수용체 유형 II, sTn (시알화된 Tn 항원; TAG-72), FAP (섬유아세포 활성화 항원), 엔도시알린, LG, SAS, EPHA4 CD63, 사이토키네 부착되는 CD3 항체가 포함된 CD3 BsAb 면역사이토킨, IFN·, IL-2, 및 TRAIL.

[0132]

폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드

[0133]

항원 결합 구조체들은 최소한 한 가지 폴리펩티드를 포함한다. 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 아미노산 잔기들의 중합체를 포함하는 것으로 본 명세서에서 호환된다. 즉, 폴리펩티드에 관한 설명은 펩티드의 설명과 단백질의 설명에 대응하게 적용되며, 이 역도 성립된다. 상기 용어들은 자연적으로 생성되는 아미노산 중합체, 뿐만 아니라 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기가 비-자연적으로 인코딩된 아미노산인 아미노산 중합체에도 적용된다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 상기 용어는 전장 단백질이 포함된, 임의의 길이의 아미노산 쇠가 포괄되며, 여기에서 아미노산 잔기는 공유 펩티드 결합에 의해 연계된다.

[0134]

용어 "아미노산"이란 자연적으로 생성되는 아미노산과 비-자연적으로 생성되는 아미노산, 뿐만 아니라 자연적으로 생성되는 아미노산과 유사한 방식으로 기능을 하는 아미노산 유사체들과 아미노산 모방체를 지칭한다. 자연적으로 인코딩된 아미노산은 20개의 통상 아미노산 (알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루타민산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 및 발린) 그리고 피롤리신과 셀레노시스테인이다. 아미노산 유사체들이란 자연적으로 생성되는 아미노산과 동일한 기본 화학 구조, 가령, 수소에 결합된 탄소, 카르복실기, 아미노기, 및 R 기를 갖는 화합물, 이를 테면, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 술폰시드, 메티오닌 메틸 술폰이온이다. 이러한 유사체들은 변형된 R 기들(이를 테면, 노르류신) 또는 변형된 펩티드 백본을 보유하지만, 자연적으로 생성되는 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 유지한다. 아미노산에 대한 언급은 예를 들면, 자연적으로 생성되는 단백질생성에 이용되는(proteogenic) L-아미노산들; D-아미노산들, 화학적으로 변형된 아미노산들, 이를 테면 아미노산 변이체 및 유도체들; 자연적으로 생성되는 비-단백질생성에 이용되는 아미노산들 이를 테면 β-알라닌, 오르니틴, 등등; 그리고 아미노산들의 특징인 당업계에 공지된 성질들을 가진 화학적으로 합성된 화합물들을 포함한다. 비-자연적으로 생성되는 아미노산들의 예로는 α-메틸 아미노산들 (예를 들면 α-메틸 알라닌), D-아미노산들, 히스티딘-유사 아미노산들 (예를 들면, 2-아미노-히스티딘, β-히드록시-히스티딘, 호모히스티딘), 측쇄에 여분의 메틸렌을 보유한 아미노산들 ("호모" 아미노산들), 그리고 측쇄에 있는 카르복실 기능기가 술폰산 기로 대체된 아미노산들(예를 들면, 시스테인산)을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 본 발명의 단백질 안에 합성 비-고유한 아미노산들, 치환된 아미노산들, 또는 하나 또는 그 이상의 D-아미노산들이 포함된 비-천연 아미노산들의 혼입은 다양한 방식으로 유익할 수 있다. D-아미노산-함유 펩티드, 등등은 L-아미노산-함유 대응부(counterparts)와 비교하였을 때, 시험관 또는 생체내에서 증가된 안정성을 나타낸다. 따라서, D-아미노산들의 혼입이 포함된 펩티드 등등의 구축은 세포내 더 큰 안정성이 바람직하거나 또는 요구될 때 구체적으로 유용할 것이다. 더욱 구체적으로, D-펩티드 등등은 내생성 펩티다제와 프로테아제에 대한 저항적이며, 이로 인하여 이러한 성질들이 바람직한 경우, 이들 분자의 개선된 생물이용성과 연장된 생체내 생존을 제공한다. 추가적으로, D-펩티드, 등등은 T 헬퍼 세포들에게 주요 조직적합성 복합체 클래스 II-제한된 제공을 위하여 효과적으로 가공되지 않을 수 있고, 따라서 전체 유기체에서 체액 면역 반응을 덜 유도할 것이다.

[0135]

본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "공작하다(engineer), 공작된(engineered), 공작(engineering)"은 상기 펩티드 백본의 임의의 조작 또는 자연적으로 생성되는 또는 재조합 폴리펩티드 또는 이의 단편의 해독-후 변형이 포함되는 것으로 간주된다. 공작은 아미노산 서열의 변형, 당화 패턴의 변형, 또는 개별 아미노산들의 측쇄기들의 변형, 뿐만 아니라 이들의 조합이 포함된다. 공작된 단백질들은 표준 분자 생물학 기술에 의해 발현되고, 생성된다.

[0136]

또한, 본 발명에는 상기 항원 결합 구조체들의 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드가 포함된다. 용어 "폴리뉴클레오티드" 또는 "뉴클레오티드 서열"은 두 가지 또는 그 이상의 뉴클레오티드 분자들의 연속 스트레치를 나타낸다. 상기 뉴클레오티드 서열은 게놈, cDNA, RNA, 반합성 또는 합성 기원, 또는 이의 임의의 임의의 조합일 수 있다.

[0137]

"단리된 핵산 분자 또는 폴리뉴클레오티드"는 이의 고유 환경으로부터 제거된 핵산 분자, DNA 또는 RNA를 의미한다. 예를 들면, 벡터 안에 포함된 폴리펩티드가 인코딩된 재조합 폴리뉴클레오티드는 단리된 것으로 간주된다. 단리된 폴리뉴클레오티드의 추가 예로는 이형성(heterologous) 숙주 세포들 안에 유지된 재조합 폴리뉴클레오티드 또는 용액 안에 정제된 (부분적으로 또는 실질적으로) 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 단리된 폴리뉴클레오티드는 폴리뉴클레오티드 분자를 보통 함유하는 세포들 안에 포함된 폴리뉴클레오티드 분자를 포함하지만, 상기 폴리뉴클레오티드 분자는 염색체외 또는 이의 천연 염색체 위치와는 상이한 염색체 위치에 존재한다. 단리된 RNA 분자들은 생체내 또는 시험관내 RNA 전사체들, 뿐만 아니라 양성 및 음성 스트랜드 형태와 이중-가닥으로된 형태를 포함한다. 본 명세서에서 설명된 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 핵산들은 예를 들면, PCR 또는 화학 합성에 의해 합성으로 만들어진 분자들을 더 포함한다. 특정 구체예들에서, 추가로, 폴리

뉴클레오타이드 또는 핵산은 조절 요소, 이를 테면 프로모터, 리보솜 결합 부위, 또는 전사 종료물질을 포함한다.

[0138] 용어 "중합효소 쇄 반응" 또는 "PCR"은 예를 들면, U.S. 특허 4,683,195에서 설명된 것과 같이, 시험관내 원하는 뉴클레오타이드 서열의 증폭을 위한 방법을 일반적으로 말한다. 일반적으로, PCR 방법은 주형 핵산에 선택적으로 혼성화될 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 이용하여 프라이머 연장 합성의 반복 주기를 포함한다.

[0139] 본 발명의 기준 뉴클레오타이드 서열에 대하여 최소한, 예를 들면, 95% "동일한" 뉴클레오타이드 서열을 보유한 핵산 또는 폴리뉴클레오타이드에서, 폴리뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 서열은 상기 폴리뉴클레오타이드 서열이 기준 뉴클레오타이드 서열의 각 100개 뉴클레오타이드 마다 최대 5개 점 돌연변이를 함유할 수 있는 것을 제외하고, 기준 서열과 동일하다는 의미다. 환언하면, 기준 뉴클레오타이드 서열에 대하여 최소한 95% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 보유한 폴리뉴클레오타이드를 획득하기 위하여, 기준 서열에서 뉴클레오타이드의 최대 5%는 결손되거나 또다른 뉴클레오타이드로 치환될 수 있으며, 또는 기준 서열에서 총 뉴클레오타이드의 최대 5%에 해당되는 뉴클레오타이드 수가 기준 서열 안으로 삽입될 수 있다. 기준 서열의 이들 변경은 기준 뉴클레오타이드 서열의 5' 또는 3' 말단 위치, 또는 이들 말단 위치 사이의 임의 장소에서 발생할 수 있고, 기준 서열 안에 있는 잔기들 사이에 개별적으로 또는 기준 서열 안에 하나 또는 그 이상의 인접 기 안에 섞여있을 수 있다. 현실적으로, 본 발명의 뉴클레오타이드 서열에 대하여 임의의 특정 폴리뉴클레오타이드 서열이 최소한 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한지는 공지의 컴퓨터 프로그램, 이를 테면 폴리웹티드 (예를 들면 ALIGN-2)에 대하여 상기에서 논의된 것을 이용하여 통상적으로 결정될 수 있다.

[0140] 폴리펩티드의 유도체, 또는 변이체는 이 유도체 또는 변이체의 아미노산 서열이 원래 펩티드로부터 100개 아미노산 서열과 최소한 50% 동일한 경우, 상기 펩티드와 "상동(homology)" 또는 "상동성(homologous)"을 공유한다고 말한다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 유도체 또는 변이체는 유도체와 동일한 수의 아미노산 잔기를 가진 펩티드 또는 상기 펩티드 또는 단편과 최소한 75% 동일하다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 유도체 또는 변이체는 유도체와 동일한 수의 아미노산 잔기를 가진 펩티드 또는 상기 펩티드 또는 단편과 최소한 85% 동일하다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 유도체 또는 변이체는 유도체와 동일한 수의 아미노산 잔기를 가진 펩티드 또는 상기 펩티드 또는 단편과 최소한 90% 동일하다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 유도체 또는 변이체는 유도체와 동일한 수의 아미노산 잔기를 가진 펩티드 또는 상기 펩티드 또는 단편과 최소한 95% 동일하다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 유도체 또는 변이체는 유도체와 동일한 수의 아미노산 잔기를 가진 펩티드 또는 상기 펩티드 또는 단편과 최소한 99% 동일하다.

[0141] "보존적으로 변형된 변이체"는 아미노산과 핵산 서열들에 모두 적용된다. 특정 핵산 서열들에 있어서, "보존적으로 변형된 변이체"란 동일한 또는 기본적으로 동일한 아미노산 서열들을 인코딩하는 핵산을 지칭하거나, 또는 상기 핵산은 아미노산 서열, 기본적으로 동일한 서열들을 인코딩하지 않는다. 유전자 코드의 축중성(degeneracy)으로 인하여, 기능적으로 동일한 핵산의 다수는 임의의 주어진 단백질을 인코딩한다. 예를 들면, 코돈 GCA, GCC, GCG 및 GCU는 모두 아미노산 알라닌을 인코딩한다. 따라서, 알라닌이 코돈으로 특정화된 모든 위치에서 상기 코돈은 인코딩된 폴리펩티드의 변형없이 표시된 대응하는 임의의 코돈으로 변경될 수 있다. 이러한 핵산 변이는 "침묵 변이"이며, 이는 보존적으로 변형된 변이중 한 종류이다. 폴리펩티드를 인코딩하는 본 명세서에서의 모든 핵산 서열은 또한 핵산의 모든 가능한 침묵 변이를 나타낸다. 당업자는 핵산에서 각 코돈 (오직 메티오닌에 대한 코돈인 AUG, 그리고 오직 트립토판에 대한 코돈인 TGG를 제외)은 기능적으로 동일한 분자를 만들기 위하여 변형될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 따라서, 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산의 각 침묵 변이는 각 표시된 서열에 내포된다.

[0142] 아미노산 서열들에 있어서, 인코딩된 서열에서 단일 아미노산 또는 작은 비율의 아미노산의 변경, 추가 또는 결손되는 핵산, 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질 서열에 개별 치환, 결손 또는 추가는 "보존적으로 변형된 변이체"이며, 이때 상기 변형으로 아미노산의 결손, 아미노산의 추가, 또는 한 아미노산이 화학적으로 유사한 아미노산으로 치환되게 된다는 것을 당업자는 인지할 것이다. 기능적으로 유사한 아미노산들을 제공하는 보존적 치환표는 당업자들에게 공지되어 있다. 이러한 보존적으로 변형된 변이체는 본 발명의 다형 변이체, 중간 상동체 및 대립유전자에 추가되며, 이들이 배제되지 않는다.

[0143] 기능적으로 유사한 아미노산들을 제공하는 보존적 치환표는 당업자들에게 공지되어 있다. 다음의 8개 각 군은 서로에 대하여 보존적 치환이 되는 아미노산들을 포함한다:

[0144] 1) 알라닌 (A), 글리신 (G);

[0145] 2) 아스파르트산 (D), 글루탐산 (E);

- [0146] 3) 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q);
- [0147] 4) 아르기닌 (R), 리신 (K);
- [0148] 5) 이소류신 (I), 류신 (L), 메티오닌 (M), 발린 (V);
- [0149] 6) 페닐알라닌 (F), 티로신 (Y), 트립토판 (W);
- [0150] 7) 세린 (S), 트레오닌 (T); 그리고 [0139] 8) 시스테인 (C), 메티오닌 (M)
- [0151] (예를 들면, Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties (W H Freeman & Co.; 2nd edition (December 1993) 참고).
- [0152] 두 가지 또는 그 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열들 내용에서 용어 "동일한" 또는 "동일성" 백분율은 동일한 두 가지 또는 그 이상의 서열들 또는 하위서열들을 지칭한다. 서열들이 다음의 서열 비교 알고리즘중 하나를 이용하여 측정하였을 때(또는 당업자들이 이용가능한 다른 알고리즘) 또는 수작업 배열 및 눈으로 관찰에 의해, 비교 창 또는 지정된 영역에 걸쳐 최대 대응을 위하여 비교하였을 때, 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드 백분율(가령, 특정 영역에 걸쳐 약 50% 동일성, 약 55% 동일성, 60% 동일성, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95% 동일성)을 가진다면 이들 서열은 "실질적으로 동일"하다. 이 정의는 테스트 서열의 보체에 또한 적용된다. 상기 동일성은 길이가 최소한 약 50개 아미노산들 또는 뉴클레오티드인 영역에 걸쳐, 또는 길이가 75-100개 아미노산들 또는 뉴클레오티드인 영역에 걸쳐, 또는 특정화되지 않은 경우, 전체 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드에 걸쳐 존재할 수 있다. 인간 이외의 종으로부터 상동체가 포함된, 본 발명의 폴리펩티드가 인코딩된 폴리뉴클레오티드는 엄격성 혼성화 조건하에 본 발명의 폴리뉴클레오티드 서열 또는 이의 단편을 보유한 라베로딘 프로브로 스크리닝하는 단계, 그리고 전술한 폴리뉴클레오티드 서열이 함유된 전장 cDNA 및 게놈 클론을 단리시키는 단계가 포함된 공정에 의해 획득될 수 있다. 이러한 혼성화 기술은 당업자에게 잘 공지되어 있다.
- [0153] 구절 "~에 선택적으로 (또는 특이적으로) 혼성화되는"이란 해당 서열이 복합체 혼합물 (전체 세포의 또는 라이브러리 DNA 또는 RNA가 포함되나, 이에 국한되지 않음) 안에 존재할 때, 엄격성 혼성화 조건 하에 특정 뉴클레오티드 서열에만 해당 분자가 결합, 이중화(duplexing) 또는 혼성화되는 것을 말한다.
- [0154] 구절 "엄격성 혼성화 조건"이란 당업계에 공지된 바와 같이, 낮은 이온 강도와 높은 온도 하에 DNA, RNA, 또는 다른 핵산, 또는 이의 조합 서열들의 혼성화를 지칭한다. 전형적으로, 엄격성 조건 하에 프로브는 핵산 복합체 혼합물 (전체 세포의 또는 라이브러리 DNA 또는 RNA가 포함되나 이에 국한되지 않음) 안에 이의 표적 하위서열에 혼성화될 것이며, 복합체 혼합물 안에 있는 다른 서열에는 혼성화되지 않을 것이다. 엄격성 조건은 서열-의 존적이며, 상이한 환경에서 상이해질 것이다. 더 긴 서열들은 더 높은 온도에서 특이적으로 혼성화된다. 핵산의 혼성화에 대한 방대한 지침은 Tijssen, Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology--Hybridization with Nucleic Probes, "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid assays" (1993)에서 찾아볼 수 있다.
- [0155] **항원-결합 구조체들의 재조합 및 합성 생산 방법:**
- [0156] 숙주 세포에서 폴리펩티드(들)의 발현을 통하여 상기 항원 결합 구조체들을 생산하는 방법들이 또한 본 명세서에서 설명된다.
- [0157] 용어 "발현 카세트(expression cassette)"는 표적 세포 안에서 특정 핵산의 전사를 허용하는 일련의 특정화된 핵산 요소들과 함께 재조합에 의해 또는 합성에 의해 생성된 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 상기 재조합 발현 카세트는 플라스미드, 염색체, 미토콘드리아 DNA, 플라스티드(plastid) DNA, 바이러스, 또는 핵산 단편 안에 혼입될 수 있다. 전형적으로, 발현 벡터의 재조합 발현 카세트 일부는 다른 서열들중에서 전사되는 핵산 서열과 프로모터를 함유한다. 특정 구체예들에 있어서, 본 발명의 발현 카세트는 본 발명의 이중특이적 항원 결합 분자들 또는 이의 단편들을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열들을 포함한다.
- [0158] 용어 "벡터" 또는 "발현 벡터"는 "발현 구조체(expression construct)"와 동의어이며, 표적 세포에 작동가능하도록 연합된 특이적 유전자의 도입 및 발현을 위하여 이용되는 DNA 분자를 지칭한다. 상기 용어는 자가-복제 핵산 구조의 벡터, 뿐만 아니라 이것이 도입된 숙주 세포의 게놈 안에 혼입된 벡터를 포함한다. 본 발명의 발현 벡터는 발현 카세트를 포함한다. 발현 벡터는 다량의 안정적인 mRNA의 전사를 허용한다. 일단 발현 벡터가 표적 세포 안에 있으면, 리보핵산 분자 또는 이 유전자에 의해 인코딩된 단백질은 세포의 전사 및/또는 해독 기전에 의해 생산될 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명의 발현 벡터는 본 발명의 이중특이적 항원 결합 분자들 또는

이의 단편들을 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열들을 포함하는 발현 카세트를 포함한다.

[0159] "세포", "숙주 세포", "세포 계통" 및 "세포 배양물"은 본 명세서에서 호환되며, 이러한 모든 용어는 이 세포의 성장 또는 배양으로부터 야기된 후대를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. "형질변환" 및 "형질감염"은 호환이 용되며, 이는 DNA를 세포 안으로 도입시키는 공정을 지칭한다.

[0160] 용어 "숙주 세포", "숙주 세포 계통", 및 "숙주 세포 배양물"은 호환이용되며, 외생 핵산이 도입된, 세포 및 이러한 세포들의 후대가 포함된 세포들을 지칭한다. 숙주 세포들은 "형질변환체(transformants)"와 "형질변환된 세포들"이 포함되는데, 이들은 계대의 수와 무관하게, 1차 형질변환된 세포와 이로부터 유도된 후대를 포함한다. 특정 구체예들에 있어서, 후대는 핵산 함량에 있어서 부모계 세포와 완벽하게 동일하지는 않고, 돌연변이를 포함할 수 있다. 원래 형질변환된 세포에 대하여 선택된 또는 선택된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 보유한 돌연변이 후대가 본 명세서에 포함된다. 숙주 세포는 본 발명의 이중특이적 항원 결합 분자들을 만드는데 이용될 수 있는 임의의 유형의 세포 시스템이다. 숙주 세포들은 배양된 세포들, 예를 들면 포유류 배양된 세포들, 이를 테면 CHO 세포들, BHK 세포들, NS0 세포들, SP2/0 세포들, YO 골수종 세포들, P3X63 마우스 골수종 세포들, PER 세포들, PER.C6 세포들 또는 하이브리도마 세포들, 효모 세포들, 곤충 세포들, 그리고 식물 세포들, 이외의 다수 뿐만 아니라 유전자변형(transgenic) 동물, 유전자변형 식물 또는 배양된 식물 또는 동물 조직 안에 포함된 세포들을 포함한다.

[0161] 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 안정적인 포유류 세포들 안에서 항원-결합 구조체를 함유하는 발현 산물을 만드는 방법들을 제공하는데, 상기 방법은 다음을 포함한다: 최소한 한 가지 포유류 세포는 전술한 제 1 폴리펩티드 구조체를 인코딩하는 최소한 제 1 DNA 서열과 전술한 제 2 폴리펩티드 구조체를 인코딩하는 최소한 제 2 DNA 서열로 형질감염되고, 이러한 전술한 최소한 한 가지 제 1 DNA 서열, 전술한 최소한 한 가지 제 2 DNA 서열은 사전 결정된 비율로 전술한 최소한 한 가지 포유류 세포 안에 형질감염되어 안정적인 포유류 세포들이 생성되며; 전술한 항원-결합 구조체가 포함된 전술한 발현 산물을 생산하기 위하여 전술한 안정적인 포유류 세포들을 배양한다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 최소한 한 가지 제 1 DNA 서열: 최소한 한 가지 제 2 DNA 서열의 전술한 사전결정된 비율은 약 1:1이다. 특정 다른 구체예들에 있어서, 상기 최소한 한 가지 제 1 DNA 서열: 최소한 한 가지 제 2 DNA 서열의 전술한 사전결정된 비율은 상기 하나의 제 1 DNA 서열이 더 많은 양이 되도록 편향되는데, 이를 테면 약 2:1이 된다. 여전히 다른 구체예들에 있어서, 상기 최소한 한 가지 제 1 DNA 서열: 최소한 한 가지 제 2 DNA 서열의 전술한 사전결정된 비율은 상기 하나의 제 1 DNA 서열이 더 많은 양이 되도록 편향되는데, 이를 테면 약 1:2가 된다. 선택적 구체예들에 있어서, 포유류 세포는 VERO, HeLa, HEK, NS0, 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary (CHO)), W138, BHK, COS-7, Caco-2 및 MDCK 세포, 그리고 이의 하위클래스 및 변이체로 구성된 군에서 선택된다.

[0162] 특정 구체예들에 있어서, 항원-결합 구조체들은 효모, 미생물 이를 테면 박테리아, 또는 인간 또는 동물 세포 계통으로부터 분비에 의해 재조합 분자들 형태로 만들어진다. 구체예들에 있어서, 상기 폴리펩티드는 숙주 세포들로부터 분비된다.

[0163] 구체예들은 세포, 이를 테면 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체 단백질을 발현시키도록 형질변환된 효모 세포를 포함한다. 형질변환된 숙주 세포들 자체에 추가적으로, 영양 배지 안에 이들 세포의 배양물, 바람직하게는 단일클론 (클론적으로 균일한) 배양물, 또는 단일클론 배양물로부터 유도된 배양물이 제공된다. 상기 폴리펩티드가 분리된다면, 상기 배지에는 상기 세포들과 함께, 또는 여과되거나, 원심분리된 경우 상기 세포들 없이, 상기 폴리펩티드가 포함될 것이다. 많은 발현 시스템이 공지되어 있고 이용될 수 있으며, 박테리아 (예를 들면 대장균(E. coli) 및 바실러스 서브틸리스(Bacillus subtilis)), 효모 (예를 들면 사카로미세스 세레비시에(Saccharomyces cerevisiae), 클루베로미세스 락티스(Kluyveromyces lactis) 및 피치아 파스토리스(Pichia pastoris), 필라멘트성 곰팡이 (예를 들면 아스퍼길러스(Aspergillus)), 식물 세포들, 동물 세포들 및 곤충 세포들이 포함된다.

[0164] 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체는 통상적인 방법으로, 예를 들면 숙주 염색체 안에 삽입된 코딩 서열로부터 또는 유리(free) 플라스미드 상에서 만들어질 수 있다. 상기 효모는 임의의 통상적인 방법, 예를 들면, 전기천공에서 원하는 단백질에 대한 코딩 서열로 형질변환된다. 전기천공에 의한 효모의 형질변환 방법은 Becker & Guarente (1990) Methods Enzymol. 194, 182에서 설명된다.

[0165] 성공적으로 형질변환된 세포들, 가령, 본 발명의 DNA 구조체가 포함된 세포들은 공지의 기술에 의해 확인될 수 있다. 예를 들면, 발현 구조체의 도입으로 인하여 생성된 세포들이 성장되어 원하는 폴리펩티드가 만들어질 수 있다. 세포들이 수거되고, 용해되어, 이들의 DNA 함량은 이를 테면, Southern (1975) J. Mol. Biol. 98, 503

또는 Berent et al. (1985) Biotech. 3, 208에서 설명된 방법을 이용하여 검사될 수 있다. 대안으로, 항체를 이용하여 상청액 안에 단백질의 존재가 탐지될 수 있다.

[0166] 유용한 효모 플라스미드 벡터는 pRS403-406 및 pRS413-416을 포함하며, 일반적으로 Stratagene Cloning Systems, La Jolla, Calif. 92037, USA에서 이용가능하다. 플라스미드 pRS403, pRS404, pRS405 및 pRS406는 효모 통합 플라스미드 (YIps)이며, 효모 선택가능한 표지 HIS3, 7RP1, LEU2 및 URA3을 통합한다. 플라스미드 pRS413-416 는 효모 센트로메어(Centromere) 플라스미드 (Ycps)이다.

[0167] DNA를 상보적인 코헤시드 말단을 통하여 벡터에 작동가능하도록 연결시키는 다양한 방법들이 개발되었다. 예를 들면, 상보적 광중합체(photopolymer) 트랙이 벡터 DNA로 삽입되는 DNA 세그먼트에 추가될 수 있다. 상기 벡터와 DNA 세그먼트는 상보적 동중중합 꼬리 사이에 수소 결합에 의해 연결되어 재조합 DNA 분자들이 만들어진다.

[0168] 하나 또는 그 이상의 제한(restriction) 부위가 포함된 합성 링커들은 상기 DNA 세그먼트를 벡터에 연결시키는 대체 방법을 제공한다. 엔도뉴클레아제 제한 절단에 의해 생성된 DNA 세그먼트는 박테리오파아지 T4 DNA 중합효소 또는 대장균(E. coli) DNA 중합효소 1, 효소로 처리되는데, 돌출(protruding), _단일-가닥으로된 단부는 이의 3' 5'-엑소뉴클레오티드 활성으로 제거하고, 오목하게 된(recessed) 3'-단부는 이들의 중합 활성으로 채우게 된다.

[0169] 따라서, 이들 활성의 조합으로 블런트-단부(blunt-ended)의 DNA 세그먼트가 생성된다. 그 다음 블런트-단부 세그먼트들은 블런트-단부 DNA 분자들의 결합을 촉진시킬 수 있는 효소, 이를 태면 박테리오파아지 T4 DNA 리게이스 존재하에 과량의 물 농도의 링커 분자들과 함께 향온처리된다. 따라서, 상기 반응의 산물은 이들 단부에 중합 링커 서열을 운반하는 DNA 세그먼트들이다. 그 다음 이들 DNA 세그먼트들은 적절한 제한 효소로 절단되며, DNA 세그먼트의 것과 필적되는 말단을 만드는 효소로 절단된 발현 벡터에 결합된다.

[0170] 다양한 제한 엔도뉴클레아제 부위들이 함유된 합성 링커들은 International Biotechnologies Inc., New Haven, Conn., USA가 포함된 다수의 원천으로부터 상업적으로 이용가능하다.

[0171] 단백질들의 발현을 위한 숙주로서 본 발명의 실행에 유용한 것으로 간주되는 효모의 예시적인 속(genera)은 피추아(Pichia)(예전에 한세눌라(Hansenula)로 분류됨), 사카로미세스(Saccharomyces), 클루베로미세스(Kluyveromyces), 아스퍼길러스(Aspergillus), 칸디다(Candida), 토룰롭시스(Torulopsis), 토룰라스포라(Torulaspora), 쉬조사카로미세스(Schizosaccharomyces), 씨테로미세스(Citeromyces), 파취솔렌(Pachysolen), 자이코사카로미세스(Zygosaccharomyces), 데바로미세스(Debaromyces), 트리코테르마(Trichoderma), 세팔로스포리움(Cephalosporium), 후미코라(Humicola), 무코르(Mucor), 뉴로스포라(Neurospora), 야로위아(Yarrowia), 메츨니코위아(Metschnikowia), 로도스포리디움(Rhodospiridium), 류코스포르디움(Leucosporidium), 보트료아스쿠스(Botryosaccharum), 스포리디오볼루스(Sporidiobolus), 엔도미코시스(Endomycopsis), 및 이와 유사한 것들이다. 바람직한 속은 사카로미세스(Saccharomyces), 쉬조사카로미세스(Schizosaccharomyces), 클루베로미세스(Kluyveromyces), 피치아(Pichia) 및 토룰라스포라(Torulaspora)로 구성된 군에서 선택된 것들이다. 사카로미세스(Saccharomyces) spp의 예는 S. 세레비시에(S. cerevisiae), S. 이탈리아(S. italicus) 및 S. 로우씨(S. rouxii)들이다.

[0172] 클루베로미세스(Kluyveromyces) spp.의 예는 K. 프라길리스(K. fragilis), K. 락티스(K. lactis) 및 K. 마르시아누스(K. marxianus)이다. 적합한 토룰라스포라(Torulaspora) 종은 T. 델브루에키(T. delbrueckii)이다. 피치아(한세눌라(Hansenula) spp의 예는 P. 앙구스타(P. angusta) (예전에 H. 폴리모르파(H. polymorpha)), P. 아노말라(P. anomala) (예전에 H. 아노말라(H. anomala)) 및 P. 파스토리스(P. pastoris)이다. S. 세레비시에(S. cerevisiae)의 형질변환 방법은 EP 251 744, EP 258 067 및 WO 90/01063에서 일반적으로 교시되며, 이들 모두는 본 명세서에 참고자료로 편입된다.

[0173] 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들의 합성에 유용한 사카로미세스(Saccharomyces)의 예시적인 종은 S. 세레비시에(S. cerevisiae), S. 이탈리아(S. italicus), S. 디아스테티쿠스(S. diastaticus), 및 자이코사카로미세스 로우시(Zygosaccharomyces rouxii)를 포함한다. 클루베로미세스(Kluyveromyces)의 바람직한 예시적인 종은 K. 프라길리스(K. fragilis)와 K. 락티스(K. lactis)를 포함한다. 한세눌라(Hansenula)의 바람직한 예시적인 종은 H. 폴리모르파(H. polymorpha) (현재 피치아 앙구스타(Pichia angusta)), H. 아노말라(H. anomala) (현재 피치아 아노말라(Pichia anomala)), 및 피치아 캡슐라타(Pichia capsulata)를 포함한다. 피치아(Pichia)의 추가 바람직한 예시적인 종은 P. 파스토리스(P. pastoris)를 포함한다. 아스퍼길러스(Aspergillus)의 바람직한 예시적인 종은 A. 나이저(A. niger)와 A. 니들란스(A. nidulans)를 포함한다. 야로위아(Yarrowia)의 바람

직한 예시적인 종은 *Y. 리폴리티카*(*Y. lipolytica*)를 포함한다. 많은 바람직한 효모 종은 ATCC에서 이용가능하다. 예를 들면, 다음의 바람직한 효모 종은 ATCC에서 이용가능하며, 단백질들의 발현에 유용하다: 사카로미세스 세레비시에(*Saccharomyces cerevisiae*), Hansen, 텔레모르프(*teleomorph*) 균주 BY4743 yap3 돌연변이 (ATCC 수탁번호. 4022731); 사카로미세스 세레비시에(*Saccharomyces cerevisiae*) Hansen, 텔레모르프(*teleomorph*) 균주 BY4743 hsp150 돌연변이 (ATCC 수탁번호. 4021266); 사카로미세스 세레비시에(*Saccharomyces cerevisiae*) Hansen, 텔레모르프(*teleomorph*) 균주 BY4743 pmt1 돌연변이 (ATCC 수탁번호. 4023792); 사카로미세스 세레비시에(*Saccharomyces cerevisiae*) Hansen, 텔레모르프(*teleomorph*) (ATCC 수탁번호. 20626; 44773; 44774; 및 62995); 사카로미세스 디아스테티쿠스(*Saccharomyces diastaticus*) Andrews et Gilliland ex van der Walt, 텔레모르프(*teleomorph*) (ATCC 수탁번호. 62987); 클루베로미세스 락티스(*Kluyveromyces lactis*) (Dombrowski) van der Walt, 텔레모르프(*teleomorph*) (ATCC 수탁번호. 76492); 피치아 앙구스타(*Pichia angusta*) (Teunissen et al.) (Kurtzman), 텔레모르프(*teleomorph*) 한세놀라 폴리모르파(*Hansenula polymorpha*) de Morais et Maia로 기탁됨, 텔레모르프(*teleomorph*) (ATCC 수탁번호. 26012); 아스퍼길러스 나이저(*Aspergillus niger*) van Tieghem, 무성생식 (ATCC 수탁번호. 9029); 아스퍼길러스 나이저(*Aspergillus niger*) van Tieghem, 무성생식 (ATCC 수탁번호. 16404); 아스퍼길러스 니둘란스(*Aspergillus nidulans*) (Eidam) Winter, 무성생식 (ATCC 수탁번호. 48756); 및 야로위아 리폴리티카(*Yarrowia lipolytica*) (Wickerham et al.) van der Walt et von Arx, 텔레모르프(*teleomorph*) (ATCC 수탁번호. 201847).

[0174]

S. 세레비시에(*S. cerevisiae*)의 적합한 프로모터는 PGKI 유전자, GAL1 또는 GAL10 유전자들, CYCI, PHO5, TRP1, ADH1, ADH2, 글리세르알데히드-3-포스페이트 데히드로게나제, 헥소키나제, 피루베이트 데카르복실라제, 포스포푸락토키나제, 트리오스 포스페이트 이소메라제, 포스포글루코스 이소메라제, 글루코키나제, 알파-메이팅 인자 페로몬, [메이팅 인자 페로몬]의 유전자들과 연합된 것들, PRBI 프로모터, GUT2 프로모터, GPDI 프로모터, 및 5' 조절 영역들의 일부분과 다른 프로모터의 5' 조절 영역들의 일부분들 또는 상류(upstream) 활성화 부위과의 하이브리드와 관련된 하이브리드 프로모터(예를 들면, EP-A-258 067의 프로모터)를 포함한다.

[0175]

쉬조사카로미세스 폼베(*Schizosaccharomyces pombe*)에 사용하기 위한 편리한 조절가능한 프로모터는 Maundrell (1990) J. Biol. Chem. 265, 10857-10864에서 설명된 바와 같이 nmt 유전자의 티아민-억제가능한 프로모터 및 Hoffman & Winston (1990) Genetics 124, 807-816에서 설명된 것과 같이, 포도당 억제가능한 jbp1 유전자 프로모터다.

[0176]

외부 유전자들의 발현을 위한 피치아(*Pichia*) 형질변환 방법은 예를 들면, Cregg et al. (1993), 및 Phillips의 다양한 특허 (예를 들면 U.S. 특허 4,857,467, 본 명세서에 참고자료에 편입됨)에서 교시되어 있으며, 그리고 피치아(*Pichia*) 발현 키트는 Invitrogen BV, Leek, Netherlands, 및 Invitrogen Corp., San Diego, Calif에서 시판되는 것을 이용할 수 있다. 적합한 프로모터는 AOX1 및 AOX2를 함유한다. Gleeson et al. (1986) J. Gen. Microbiol. 132, 3459-3465는 한세놀라(*Hansenula*) 벡터 및 형질변환에 대한 정보를 포함하며, 적합한 프로모터는 MOX1 및 FMD1이며; 한편 EP 361 991, Fleer et al. (1991)와 Rhone-Poulenc Rorer의 다른 공개물은 클루베로미세스(*Kluyveromyces*) spp에서 외부 단백질을 발현시키는 지를 교시하며, 적합한 프로모터는 PGKI이다.

[0177]

전사 종료 신호는 바람직하게는 전사 종료를 위한 적합한 신호와 폴리아데닐화가 포함된 진행 유전자의 3' 측면 서열이다. 적합한 3' 측면 서열들은 예를 들면, 이용된 발현 대조군 서열에 자연적으로 연계된 유전자의 것들일 수 있으며, 가령 이 서열들은 프로모터에 대응할 수 있다. 대안으로, 이들은 상이할 수 있는데, 이 경우 *S. 세레비시에*(*S. cerevisiae*) ADHI 유전자의 종료 신호가 바람직하다.

[0178]

특정 구체예들에 있어서, 바람직한 항원-결합 구조체 단백질은 분비 리더 서열과 함께 우선적으로 발현되며, 선택된 효모에서 효과적인 임의의 리더일 수 있다. *S. 세레비시에*(*S. cerevisiae*)에서 유용한 리더는 메이팅 인자 알파 폴리펩티드 (MF α -1)와 EP-A-387 319의 하이브리드 리더로부터 얻은 것을 포함한다. 이러한 리더 (또는 신호)는 주변 배지로 성숙 단백질이 방출되기 전, 효모에 의해 절단된다. 더욱이, 이러한 리더들은 JP 62-096086 (911036516으로 등록됨)에서 공개된 *S. 세레비시에*(*S. cerevisiae*) 인버타제 (SUC2), 산 포스파타제 (PHO5), MF α -1의 프레-서열, 0 글루카나제 (BGL2) 및 킬러 독소; *S. 디아스테티쿠스*(*S. diastaticus*) 글루코아밀라제 II; *S. 칼스베르겐시스*(*S. carlsbergensis*) α -갈락토시다제 (MEL1); *K. 락티스*(*K. lactis*) 킬러 독소; 및 칸디다(*Candida*) 글루코아밀라제의 것들을 포함한다.

[0179]

본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터, 숙주 세포들, 그리고 합성 및 재조합 기술에 의한 상기 항원-결합 구조체 단백질들의 생산을 제공한다. 상기 벡터는 예를 들면, 파아

지, 플라스미드, 바이러스, 또는 레트로바이러스 벡터일 수 있다. 레트로바이러스 벡터는 복제 능력있는 (competent) 또는 복제 결함(defective)일 수 있다. 후자의 경우, 바이러스 증식은 일반적으로 상보성 숙주 세포들 안에서만 발생될 것이다.

[0180] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체 단백질들이 인코딩된 폴리뉴클레오티드는 숙주에서 증식을 위한 선택가능한 표지가 포함된 벡터에 연결된다. 일반적으로, 플라스미드 벡터는 침전물(precipitate), 이를 테면 인산칼슘 침전물, 또는 하전된 지질을 갖는 복합체 안으로 도입된다. 상기 벡터가 바이러스인 경우, 적절한 패키지 세포 계통을 이용하여 시험관내에서 포장되며, 그 다음 숙주 세포들 안으로 형질 도입된다.

[0181] 특정 구체예들에 있어서, 상기 폴리뉴클레오티드 삽입물은 적절한 프로모터, 이를 테면, 몇 가지 이름을 대자면 파아지 람다 PL 프로모터, 대장균(E. coli) lac, trp, phoA 및 rac 프로모터, SV40 초기(early) 및 후기(late) 프로모터 그리고 레트로바이러스 LTRs의 프로모터에 작동가능하도록 연계된다. 다른 적합한 프로모터는 당업자에게 잘 공지되어 있다. 상기 발현 구조체들은 전사 개시, 종료를 위한 부위들, 그리고 전사된 영역 안에, 해독을 위한 리보솜 결합 부위를 더 포함할 것이다. 상기 구조체들에 의해 발현되는 전사체들의 코딩 부분은 바람직하게는 시작시 해독 개시 코돈과 해독된 폴리펩티드의 단부에서 적절하게 위치한 종료 코돈 (UAA, UGA 또는 UAG)을 포함할 것이다.

[0182] 나타낸 바와 같이, 발현 벡터는 바람직하게는 최소한 한 가지 선택가능한 표지를 포함할 것이다. 이러한 표지들은 디하이드로폴레이트 환원효소, G418, 글루타민 합성효소, 또는 진핵 세포 배양물을 위한 네오마이신 저항성, 그리고 대장균(E. coli) 및 다른 박테리아의 배양을 위한 테트라사이클린, 카나마이신 또는 암피실린 저항성 유전자들을 포함한다. 적절한 숙주의 대표적인 예들로는 박테리아 세포들, 이를 테면 대장균(E. coli), 스트렙토미세스(Streptomyces) 및 살모넬라 티피무리움(Salmonella typhimurium) 세포들; 곰팡이 세포들, 이를 테면 효모 세포들 (예를 들면, 사카로미세스 세레비시에(Saccharomyces cerevisiae) 또는 피치아 파스토리스(Pichia pastoris) (ATCC 수탁번호. 201178)); 곤충 세포들, 이를 테면 드로소필라(Drosophila) S2 및 스포도프테라(Spodoptera) Sf9 세포들; 동물 세포들 이를 테면 CHO, COS, NSO, 293, 및 바우스 흑색종(Bowes melanoma) 세포들; 및 식물 세포들을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 상기-설명된 숙주 세포들을 위한 적절한 배양물 배치와 조건은 당업계에 공지되어 있다.

[0183] 박테리아에 이용되는데 바람직한 벡터들은 pQE70, pQE60 및 pQE-9(QIAGEN, Inc.에서 이용가능); pBluescript 벡터들, Phagescript 벡터들, pNH8A, pNH16a, pNH18A; pNH46A(Stratagene Cloning Systems, Inc.에서 이용가능); 그리고 ptrc99a, pKK223-3, pKK233-3, pDR540, pRIT5(Pharmacia Biotech, Inc.에서 이용가능)을 포함한다. 바람직한 진핵 벡터들은 pWLNEO, pSV2CAT, pOG44, pXT1 및 pSG(Stratagene에서 이용가능); 그리고 pSVK3, pBPV, pMSG 및 pSVL(Pharmacia에서 이용가능)을 포함한다. 효모계에서 이용되는 바람직한 발현 벡터들은 pYES2, pYD1, pTEF1/Zeo, pYES2/GS, pPICZ, pGAPZ, pGAPZalph, pPIC9, pPIC3.5, pHIL-D2, pHIL-S1, pPIC3.5K, pPIC9K, 및 PA0815 (Invitrogen, Carlsbad, CA에서 모두 이용가능)를 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 다른 적합한 벡터들은 당업자에게 자명할 것이다.

[0184] 한 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 진핵 또는 진핵 세포의 특정 격실로 국소화시키는 것을 지시하거나 및/또는 진핵 또는 진핵 세포로부터 본 발명의 단백질의 분비를 지시하는 신호 서열에 융합된다. 예를 들면, 대장균(E. coli)에서 원형질막주위 공간으로 상기 단백질의 발현이 지시되도록 바랄 수 있다. 박테리아의 원형질막주위 공간으로 상기 폴리펩티드 발현이 지시되도록 하기 위하여 상기 항원-결합 구조체 단백질들이 융합된 신호 서열들 또는 단백질들 (또는 이의 단편들)의 예로는 pelB 신호 서열, 말토즈 결합 단백질 (MBP) 신호 서열, MBP, ompA 신호 서열, 원형질막주위 대장균(E. coli) 열-민감 엔테로톡신 B-하부단위의 신호서열, 그리고 알칼리 포스포타제의 신호 서열을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 몇 가지 벡터들은 단백질의 국소화를 지시하는 융합 단백질의 구축에 이용가능한데, 이를 테면 New England Biolabs에서 이용가능한 pMAL 시리즈 벡터들 (구체적으로 pMAL-.rho. 시리즈들)이 있다. 특이적 구체예에서, 본 발명의 단백질들을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 그램-음성 박테리아에서 이러한 폴리펩티드의 발현 및 정제의 효율을 증가시키기 위하여 pelB 펩타이드 리아제 신호 서열에 융합될 수 있다. U.S. 특허 5,576,195 및 5,846,818 참고, 이들의 내용은 본 명세서에 전문이 참고자료에 편입된다.

[0185] 포유류 세포들 안에 상기 단백질의 분비를 지시하기 위하여 항원-결합 구조체 단백질에 융합되는 신호 펩티드의 예로는 MPIF-1 신호 서열 (예를 들면, GenBank 기탁번호 AAB51134의 아미노산들 1-21), 스태니칼신(stanniocalcin) 신호 서열 (MLQNSAVLLLLVISASA) (서열 번호: 276), 및 콘센션스(consensus) 신호 서열

(MPTWAWWLFLVLLALWAPARG) (**서열 번호: 277**)을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 벡로바이러스 발현 시스템과 함께 이용될 수 있는 적합한 신호 서열은 gp67 신호 서열 (예를 들면, GenBank 기탁 번호 AAA72759의 아미노산들 1-19)이다.

[0186] 글루타민 합성효소 (GS) 또는 DHFR를 선택가능한 표지들로 이용하는 벡터들은 차례로 약물 메티오닌 술폭시민 또는 메토포렉세이트 존재하에 증폭될 수 있다. 글루타민 합성효소 기반 벡터들의 장점은 글루타민 합성효소 음성인 세포 계통 (예를 들면, 무린 골수종 세포 계통, NSO)의 이용가능성이다. 글루타민 합성효소 발현 시스템은 글루타민 합성효소 발현 세포들 (예를 들면, 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary (CHO)) 세포들)에서 내생성 유전자의 기능을 저지하기 위하여 추가 저해제가 제공되도록 기능을 할 수 있다. 글루타민 합성효소 발현 시스템 및 이의 성분들은 PCT 공개: W087/04462; W086/05807; W089/10036; W089/10404; 및 W091/06657에서 상세하게 설명되며, 이들은 본 명세서에 전문이 참고자료로 편입된다. 추가적으로, 글루타민 합성효소 발현 벡터들은 Lonza Biologics, Inc. (Portsmouth, N.H.)로부터 획득될 수 있다. 무린 골수종 세포들에서 GS 발현 시스템을 이용한 단일클론 항체의 발현 및 생산은 Bebbington et al., Bio/technology 10:169(1992) 및 Biblia and Robinson Biotechnol. Prog. 11:1(1995)에서 설명되며, 이들은 본 명세서에 전문이 참고자료로 편입된다.

[0187] 본 명세서에서 설명된 벡터 구조체들이 포함된 숙주 세포들이 또한 제공되며, 추가적으로 당분야에 공지된 기술을 이용하여 하나 또는 그 이상의 이형성 대조군 영역들에 작용가능하도록 연합된 뉴클레오티드 서열들 (예를 들면, 프로모터 및/또는 인핸서)를 포함하는 숙주 세포들이 제공된다. 상기 숙주 세포는 고등 진핵 세포, 이를 테면 포유류 세포 (예를 들면, 인간 유도된 세포), 또는 하등 진핵 세포, 이를 테면 효모 세포일 수 있으며, 또는 상기 숙주 세포는 진핵 세포, 이를 테면 박테리아 세포일 수 있다. 삽입된 유전자 서열들의 발현을 조절하는, 또는 원하는 특이적 방식으로 상기 유전자 산물을 변형 및 가공하는 숙주 균주가 선택될 수 있다. 특정 프로모터로부터의 발현은 특정 인두서(inducers)의 존재하에 상승될 수 있고; 따라서 유전공학적으로 조작된 폴리펩티드의 발현이 조절될 수 있다. 더욱이, 상이한 숙주 세포들은 단백질의 해독 및 해독-후 가공 및 변형 (예를 들면, 인산화, 절단)을 위한 특정 및 특이적 기전을 보유한다. 발현된 외주 단백질의 바람직한 변형 및 가공을 확보하기 위하여 적절한 세포 계통이 선택될 수 있다.

[0188] 본 발명의 핵산 및 핵산 구조체들을 숙주 세포 안으로의 도입은 인간칼슘 형질감염, DEAE-텍스트란 중재된 형질감염, 양이온 지질-중재된 형질감염, 전기전공, 형질유도, 감염, 또는 다른 방법들에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 방법들은 많은 표준 실험실 메뉴얼, 이를 테면 Davis et al., Basic Methods In Molecular Biology (1986)에서 설명된다. 본 발명의 폴리펩티드는 재조합 벡터가 없는 숙주 세포에 의해 발현될 수 있는 것으로 특히 고려된다.

[0189] 본 명세서에서 논의된 벡터 구조체들을 함유하는 숙주 세포들을 포괄하는 것에 추가하여, 본 발명은 내생성 유전적 물질이 삭제 또는 대체되도록 조작된 (예를 들면, Cargo 폴리펩티드에 대응하는 코딩 서열이 Cargo 폴리펩티드에 대응하는 항원-결합 구조체 단백질로 대체), 및/또는 유전적 물질을 함유하도록 조작된, 척추동물 기원, 구체적으로 포유류 기원의 1차, 2차 및 불사화된(immortalized) 숙주 세포들을 또한 포괄한다. 내생성 폴리뉴클레오티드에 작동가능하도록 연합된 유전적 물질은 내생성 폴리뉴클레오티드를 활성화, 변경 및/또는 증폭시킬 수 있다.

[0190] 추가로, 당분야에 공지된 기술을 이용하여 이형성 폴리뉴클레오티드 (예를 들면, 단백질, 또는 이의 단편 또는 변이체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드) 및/또는 이형성 대조군 영역들 (예를 들면, 프로모터 및/또는 인핸서)과 상동성 재조합을 통하여 치료 단백질을 인코딩하는 내생성 폴리뉴클레오티드 서열들을 작동가능하도록 연합시킬 수 있다 (예를 들면, U.S. 특허 5,641,670, 1997년 6월 24일 등록됨; 국제 공개 번호WO 96/29411; 국제 공개 번호WO 94/12650; Koller et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:8932-8935 (1989); 및 Zijlstra et al., Nature 342:435-438 (1989) 참고, 이들 각 내용은 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다).

[0191] 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체 단백질들은 암모늄 술페이트 또는 에탄올 침전, 산 추출, 음이온 또는 양이온 교환 크로마토그래피, 포스포셀룰로오스 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 친화력 크로마토그래피 이를 테면 단백질 A와의 친화력 크로마토그래피, 히드록실아파타이트 크로마토그래피, 소수성 전하 상호작용 크로마토그래피 및 렉틴 크로마토그래피가 포함된 잘 공지된 방법들에 의해 재조합 세포 배양물로부터 회수 및 정제될 수 있다. 가장 바람직하게는, 고성능 액체 크로마토그래피 ("HPLC")가 정제용으로 이용된다.

[0192] 특정 구체예들에 있어서 본 발명의 상기 항원-결합 구조체 단백질들은 Q-세파로즈, DEAE 세파로즈, 공극(poros) HQ, 공극 DEAF, Toyopearl Q, Toyopearl QAE, Toyopearl DEAE, Resource/Source Q 및 DEAE, Fractogel Q 그리고 DEAE 컬럼상에서의 크로마토그래피를 포함하나, 이에 국한되지 않은 음이온 교환 크로마토그래피를 이용하여

정제된다.

[0193] 특이적 구체예들에 있어서 본 명세서에서 설명된 단백질들은 SP-세파로즈, CM 세파로즈, 공극 HS, 공극 CM, Toyopearl SP, Toyopearl CM, Resource/Source S 및 CM, Fractogel S 그리고 CM 컬럼 및 이의 등가물 및 필적 가능한 것들이 포함되나, 이에 국한되지 않는 양이온 교환 크로마토그래피를 이용하여 정제된다.

[0194] 추가로, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체 단백질들은 당분야에 공지된 기술을 이용하여 화학적으로 합성될 수 있다 (예를 들면, Creighton, 1983, Proteins: Structures and Molecular Principles, W. H. Freeman & Co., N.Y and Hunkapiller et al., Nature, 310:105-111 (1984) 참고). 예를 들면, 폴리펩티드의 단편에 대응하는 폴리펩티드가 펩티드 합성기의 사용에 의해 합성될 수 있다. 더욱이, 바람직한 경우, 비고유한 아미노산들 또는 화학 아미노산 유사체들이 치환으로 도입되거나, 또는 상기 폴리펩티드 서열에 추가될 수 있다. 비-고유한 아미노산들은 통상적 아미노산들의 D-이성질체, 2,4-디아미노부틸산, 알파-아미노 이소부틸산, 4-아미노부틸산, Abu, 2-아미노 부틸산, g-Abu, e-Ahx, 6-아미노 헥사논산, Aib, 2-아미노 이소부틸산, 3-아미노 프로피온산, 오르니틴, 노르류신, 노르발린, 히드록시프롤린, 사르코신, 시트룰린, 호모시트룰린, 시스테인산, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신, 시클로헥실알라닌, β-알라닌, 플로오르-아미노산들, 디자이너 (designer) 아미노산들 이를 테면 β-메틸 아미노산들, Ca-메틸 아미노산들, Na-메틸 아미노산들, 그리고 일반적인 아미노산 유사체들을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 더욱이, 상기 아미노산은 D (우회전) 또는 L (좌회전)일 수 있다.

[0195] **해독후 변형:**

[0196] 특정 구체예들에 있어서 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들은 해독되는 동안, 또는 해독 후 차등적으로 변형된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 변형은 당화, 아세틸화, 인산화, 아미드화, 공지의 보호/차단 기들에 의한 유도화, 단백질분해성 절단 및 항체 분자 또는 다른 세포의 리간드에 연결중 최소한 하나이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 항원-결합 구조체는 시아노겐 브롬화물, 트립신, 키모트립신, 파파인, V8 프로테아제, NaBH₄에 의한 특이적 화학 절단; 아세틸화, 포르밀화, 산화, 환원; 그리고 투니아마이신 존재하에 대사적 합성이 포함된 공지의 기술에 의해 화학적으로 변형된다.

[0197] 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들의 추가적인 해독-후 변형에는 예를 들면, N-연계된 또는 O-연계된 탄수화물 쇄, N-말단 또는 C-말단 단부)의 프로세싱, 화학 모이어티의 아미노산 백본에 화학 모이어티의 부착, N-연계된 또는 O-연계된 탄수화물 쇄의 화학적 변형, 그리고 원핵생물 숙주 세포 발현 결과로써 N-말단 메티오닌 잔기의 추가 또는 결손이 포함된다. 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들은 단백질의 탐지 및 단리를 허용하는 탐지가능한 라벨, 이를 테면 효소, 형광, 동위원소 또는 친화력 라벨로 변형된다. 특정 구체예들에 있어서, 적합한 효소 라벨의 예로는 알칼리인산분해효소, 알칼리 포스포타제, 베타-갈락토시다제, 또는 아세틸콜린 에스테라아제를 포함하며; 적합한 보결 집단 복합체의 예로는 스트렙타아비딘 바이오틴 및 아비딘/바이오틴을 포함하며; 적합한 형광 물질의 예로는 움벨리페론(umbelliferone), 플루오레신, 플루오레신 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트라이아지닐아민 플루오레신, 단실 클로라이드 또는 피코에리틴을 포함하며; 발광 물질의 예로는 루미놀을 포함하며; 생물발광 물질의 예로는 루시페라제, 루시페린 및 에쿼오린을 포함하며; 그리고 적합한 방사능활성 물질에는 요오드, 탄소, 황, 트리튬, 인디움, 테크네튬, 탈리늄, 갈륨, 팔라듐, 몰리브데늄, 크세논, 플로린을 포함한다.

[0198] 특이적 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들은 방사능금속 이온과 연합되는 대환식 (macrocyclic) 킬레이트에 부착된다.

[0199] 일부 구체예들에 있어서, 상기 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들은 천연 공정, 이를 테면 해독-후 공정에 의해, 또는 당분야에 공지된 화학 변형 기술에 의해 변형된다. 특정 구체예들에 있어서, 주어진 폴리펩티드에서 몇개 부위에서 동일한 유형의 변형이 동일한 또는 다양한 정도로 존재할 수 있다. 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들의 폴리펩티드는 예를 들면, 유비퀴틴화에 의해 분기화 (branched)되고, 일부 구체예들에 있어서 분기화와 함께 또는 분기화없이 환형(cyclic)이 된다. 환형, 분기형 및 분기화된 환형 폴리펩티드는 해독후 천연 공정에 의해 또는 합성 방법에 의한 결과이다. 변형은 아세틸화, 아실화, ADP-리보실화, 아미드화, 플라빈의 공유 부착, 헴(heme) 모이어티의 공유 부착, 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유도체의 공유 부착, 지질 또는 지질 유도체의 공유 부착, 포스파티딜이노시톨의 공유 부착, 가교화 (cross-linking), 환형화, 이황화물 결합 형성, 탈메틸화, 공유 가교(cross-links)의 형성, 시스테인의 형성, 피로글루타메이트의 형성, 포르밀화, 감마-카르복실화, 당화, GPI 앵커(anchor) 형성, 히드록실화, 요오드화, 메틸화, 미리스틸화, 산화, 페길화, 단백질분해성 공정, 인산화, 프레닐화, 라셈화, 셀레노일화, 황화

(sulfation), 전달-RNA 중재된 아미노산들이 단백질들로 추가, 이를 테면 아르기닐화, 그리고 유비퀴틴화(ubiquitination)를 포함한다. (예를 들면, PROTEINS--STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES, 2nd Ed., T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, New York (1993); POST-TRANSLATIONAL COVALENT MODIFICATION OF PROTEINS, B. C. Johnson, Ed., Academic Press, New York, pgs. 1-12 (1983); Seifter et al., Meth. Enzymol. 182:626-646 (1990); Rattan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 663:48-62 (1992) 참고).

[0200] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들은 고정 지지대(supports)에 부착되며, 이는 본 발명의 단백질이 결합된, 본 발명의 단백질에 결합 또는 연합된 폴리펩티드의 면역분석 또는 정제에 특히 유용하다. 이러한 고정 지지대는 유리, 셀룰로오스, 폴리아크릴아미드, 나일론, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드 또는 폴리프로필렌을 포함하나, 이에 국한되지 않는다.

[0201] **분석:**

[0202] 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들은 당분야에 공지된 분석 또는 통상적으로 변형된 분석, 뿐만 아니라 본 명세서에서 설명된 분석을 이용하여, 기능적 활성(예를 들면, 생물학적 활성)에 대하여 분석될 수 있다.

[0203] 예를 들면, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체가 항원에 결합하는 능력 또는 항원에 대한 결합에 있어서 또다른 폴리펩티드와 경쟁하는 능력, 또는 Fc 수용체 및/또는 항체에 결합하는 능력에 대해 분석하는 한 구체예에서 당분야에 공지된 다양한 면역분석이 이용될 수 있는데, 경쟁적 그리고 비-경쟁적 분석 시스템, 이를 테면 방사능면역분석, ELISA (효소 연계된 면역흡착 분석), "샌드위치" 면역분석, 면역방사능측정 분석, 겔 확산 침전 반응, 면역확산 분석, 즉석(in situ) 면역분석 (콜로이드성 금, 효소 또는 방사능동위원소 라벨을 사용, 예를 들면), 웨스턴 블랏, 침전 반응, 어글루틴화 분석 (예를 들면, 겔 어글루틴화 분석, 햄어글루틴화 분석), 보체 고정 분석, 면역형광 분석, 단백질 A 분석, 그리고 면역전기영동 분석, 등등의 기술을 이용할 수 있으나, 이에 국한되지 않는다. 한 구체예에서, 항체 결합은 일차(primary) 항체 상에 라벨의 탐지에 의해, 탐지된다. 또 다른 구체예에서, 일차 항체는 상기 일차 항체에 대한 제2차 항체 또는 시약의 결합 탐지에 의해 탐지된다. 추가 구체예에 있어서, 제 2 항체가 라벨된다. 면역분석에서 결합을 탐지하는 많은 수단들이 당분야에 공지되어 있으며, 이들은 본 발명의 범위 안에 있다.

[0204] 특정 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체에 의해 포함된 항원 결합 도메인의 결합 짝 (예를 들면, 수용체 또는 리간드)이 확인될 경우, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체에 의한 상기 결합 짝에 결합은 당분야에 공지된 수단, 예를 들면 이를 테면, 환원 및 비-환원 겔 크로마토그래피, 단백질 친화력 크로마토그래피, 그리고 친화력 블랏팅(blotting)에 의해 분석된다. 일반적으로, Phizicky et al., Microbiol. Rev. 59:94-123 (1995) 참고. 또다른 구체예에서, 상기 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들의 항원 결합 폴리펩티드 구조체들의 기질(들)에 결합하는 항원-결합 구조체들의 생리학적 관련 요인의 능력은 당분야에 공지된 기술을 이용하여 통상적으로 분석될 수 있다.

[0205] **약학 조성물**

[0206] 또한, 본 명세서에서 상세하게 설명되는 바와 같이, 상기 항원 결합 구조체 및 운반체가 포함된 조성물이 포함된다.

[0207] "약학적으로 수용가능한 운반체"란, 대상에게 비독성이며, 활성 성분 이외의 약학 조성물에 포함된 성분을 지칭한다. 약학적으로 수용가능한 운반체는 완충액, 부형제, 안정화제, 또는 보존제를 포함하나, 이에 국한되지 않는다.

[0208] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "치료(treatment)" (및 이의 문법적 변이, 이를 테면 "치료하다(treat)" 또는 "치료하는(treating)")라는 것은 치료될 개인에서 질환의 자연 과정을 변경시키려는 시도로 임상적 중재과정을 말하며, 그리고 예방 또는 임상적 병리학의 과정 동안 실행될 수 있다. 치료의 바람직한 효과에는 질환의 발생 또는 재발 방지, 증상의 완화, 상기 질환의 임의의 직접 또는 간접적인 병리학적 결과의 감소, 전이 방지, 질환 진행 속도 감소, 상기 질환 상태의 개선 또는 경감, 그리고 차도 또는 개선된 예후가 포함되나, 이에 국한되지 않는다. 일부 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들은 질환의 발달을 지연 또는 질환의 진행을 늦추는데 이용된다. 용어 "지침(instructions)"은 이러한 치료요법적 산물의 사용과 관련된 지시, 용도, 투여량, 투여, 복합 요법, 금기 및/또는 경고에 대한 정보가 포함된 치료요법적 산물의 시판 포장에 관례적으로 포함되는 지침을 칭할때 이용된다.

[0209] 물질, 이를 테면 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체의 "유효량(effective amount)"은 투여되는 세포 또는

조직에서 생리학적 변화를 야기하는데 필요한 양을 말한다.

- [0210] 물질, 예를 들면 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체가 포함된 약학 조성물의 "치료요법적 유효량"은 바람직한 치료요법적 또는 예방적 결과를 얻기 위하여 필요한 투여량(dosages)에서 그리고 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 물질의 치료요법적 유효량은 예를 들면 질환의 부작용들의 제거, 감소, 지연, 최소화 또는 방지한다.
- [0211] "개체(individual)" 또는 "대상(subject)"은 포유류다. 포유류는 길들여진 동물 (예를 들면, 소, 양, 고양이, 개 및 말), 영장류 (예를 들면, 인간 및 비-인간 영장류, 이를 테면 원숭이), 토끼, 그리고 설치류 (예를 들면, 마우스 및 랫(rats))을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 특히, 개체 또는 대상은 인간이다.
- [0212] 용어 "약학 조성물"이란 이 조성물 안에 포함된 항원-결합 구조체의 생물학적 활성이 효과가 있도록 하기 위한 형태의 조제물을 지칭하며, 제형이 투여되는 대상에게 수용불가능한 독성을 주는 추가 성분들은 포함하지 않는다.
- [0213] 치료학적 용도:
- [0214] 한 측면에 있어서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들은 하나 또는 그 이상의 공개된 질환, 장애, 또는 상태를 치료하기 위하여 환자에게 항체, 항체의 단편 또는 변이체인 카르고 폴리펩티드(들)을 포함하는 항원-결합 구조체들을 투여하는 것과 관련된 항체-기반 요법에 관한 것이다. 본 명세서에서 설명된 치료요법적 화합물들은 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들을 인코딩하는 핵산들을 포함하나, 이에 국한되지 않는다.
- [0215] 특정 구체예들에서 증식성 질환, 최소 잔류 암, 종양성 질환, 염증성 질환, 면역학적 장애, 자가면역 질환, 감염성 질환, 바이러스 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응, 이식편-대-숙주 질환 또는 숙주-대-이식편 질환 또는 세포 악성증 최소한 한 가지를 방지, 치료 또는 개선시키는 방법이 제공되며: 전술한 방법은 이러한 방지, 치료 또는 개선이 필요한 대상에게 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체가 포함된 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0216] 특정 구체예들에 있어서 암 치료를 요하는 포유류에서 암을 치료하는 방법은 임의선택적으로 다른 약학적으로 활성 분자들과 조합된, 본 명세서에서 설명된 약학 조성물의 유효량을 상기 포유류에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에 있어서, 암은 고형(solid) 종양이다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 고형 종양은 육종, 암종, 및 림프종중 하나 또는 그 이상이다. 특정 다른 구체예들에 있어서, 상기 암은 혈액 암이다. 일부 구체예들에 있어서, 암은 B-세포 림프종, 비-호지킨 림프종, 및 백혈병중 하나 또는 그 이상이다.
- [0217] 암 세포에 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체가 포함된 조성물을 제공하는 것이 포함된, 암 세포를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 구체예들에 있어서, 상기 방법은 또다른 치료요법적 물질과 병용하여 전술한 항원-결합 구조체를 제공하는 것을 더 포함한다.
- [0218] 블리나투모마브(blinatumomab)에 대하여 비-반응성인 암 치료를 요하는 포유류에서 이런 암을 치료하는 방법에 제공되는데, 이 방법은 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체가 포함된 약학 조성물의 유효량이 포함된 조성물을 상기 포유류에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0219] 일부 구체예들에 있어서 블리나투모마브로 치료 후 암 세포 역행(regressive)을 치료하는 방법으로써, 이 방법은 전술한 암 세포에게 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체가 포함된 약학 조성물의 유효량이 포함된 조성물을 제공하는 것을 포함한다.
- [0220] 일부 구체예들에 있어서 B 세포들의 발현을 특징으로 하는 질환을 앓고 있는 개체를 치료하는 방법으로써, 전술한 방법은 약학 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체가 포함된 조성물의 유효량이 포함된 조성물의 유효량을 제공하는 것을 포함한다. 일부 구체예들에 있어서 상기 질환은 항-CD19 항체 및 항-CD20 항체중 최소한 하나를 이용한 치료에 반응을 하지 않는다. 특정 구체예들에 있어서 상기 질환은 CD19 또는 CD20 용해성 항체에 저항성인 암 또는 자가면역 상태다.
- [0221] 자가면역 상태의 치료를 요하는 포유류에서 자가면역 상태를 치료하는 방법이 제공되는데, 이 방법은 본 명세서에서 설명된 약학 조성물의 유효량이 포함된 조성물을 전술한 포유류에게 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예들에 있어서, 상기 자가면역 상태는 다발경화증, 류마티스 관절염, 전신홍반성 루프스, 건선 관절염, 건선, 맥관염, 포도막염, 크론(Crohn) 질환, 및 유형 1 당뇨병중 하나 또는 그 이상이다.
- [0222] 염증성 상태의 치료를 요하는 포유류에서 염증성 상태를 치료하는 방법이 제공되는데, 이 방법은 본 명세서에서

설명된 항원-결합 구조체가 포함된 약학 조성물의 유효량이 포함된 조성물을 전술한 포유류에게 투여하는 것을 포함한다.

[0223] 본 명세서의 교시를 바탕으로, 당업자는 과도한 실험없이 진단, 모니터링, 또는 치료 목적으로 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들을 어떻게 이용하는 지를 알 수 있을 것이다.

[0224] 항체의 최소한 단편 또는 변이체가 포함된 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들은 단독으로 또는 다른 유형의 치료(예를 들면, 방사선 요법, 화학요법, 호르몬 요법, 면역요법 및 항-종양 물질)와 복합하여 투여될 수 있다. 일반적으로, 환자와 동일한 종의 종 기원 또는 종 반응성 (항체의 경우) 산물을 투여하는 것이 바람직하다. 따라서, 한 구체예에서 인간 항체, 단편 유도체들, 유사체들, 또는 핵산은 치료 또는 예방을 위하여 인간 환자에게 투여된다.

[0225] 유전자 요법:

[0226] 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 항원-결합 구조체 단백질들이 인코딩된 서열을 포함하는 핵산은 유전자 요법을 통하여, 단백질의 이상 발현 및/또는 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료, 저지 또는 방지하기 위하여 투여된다. 유전자 요법은 대상에게 발현된 또는 발현가능한 핵산을 투여함으로써 실행되는 요법을 지칭한다. 본 발명의 이 구체예에서, 상기 핵산들은 치료요법적 효과를 중재하는 이들 핵산에 인코딩된 단백질을 만든다. 당 분야에 이용가능한 유전자 요법을 위한 임의의 방법들이 이용될 수 있다.

[0227] 치료요법적 또는 예방적 활성의 설명:

[0228] 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들 또는 약학 조성물은 인간에게 사용되기에 앞서, 바람직한 치료요법적 또는 예방 활성에 대하여 시험관내에서 테스트되고, 그 다음 생체내에서 테스트된다. 예를 들면, 화합물 또는 약학 조성물의 치료요법적 또는 예방적 유용성을 설명하는 시험관내 분석은 세포 계통 또는 환자 조직 시료 상에 화합물의 영향을 포함한다. 세포 계통 및/또는 조직 시료 상에 화합물 또는 조성물의 효과는 로제트 (rosette) 형성 분석 및 세포 용해 분석이 포함되나, 이에 국한되지 않은 당업자들에게 공지된 기술을 이용하여 결정될 수 있다. 본 발명에 따르면, 특이적 화합물의 투여를 나타내는 지를 판단하는데 이용될 수 있는 시험관내 분석은 시험관내 세포 배양물 분석을 포함하는데, 이때 환자 조직 시료는 배양물에서 성장되며, 그리고 투여된 항원-결합 구조체에 노출되거나 또는 그렇지 않으면 투여되고, 그리고 조직 시료에서 이러한 항원-결합 구조체의 효과가 관찰된다.

[0229] 치료요법적/예방적 투여 및 조성물:

[0230] 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체 또는 약학 조성물의 유효량을 대상에게 투여함으로써, 치료, 억제 및 예방을 위한 방법들이 제공된다. 한 구체예에서, 상기 항원-결합 구조체는 실질적으로 정제된 것이다 (예를 들면, 이의 효과를 제한시키거나 또는 바람직하지 못한 부작용을 야기하는 물질이 실질적으로 없는). 특정 구체예들에 있어서, 상기 대상은 동물, 이를 태면 소, 돼지, 말, 닭, 고양이 개, 등등의 동물이 포함되나 이에 국한되지 않는 동물이며, 그리고 특정 구체예들에서는 포유류, 가장 바람직하게는 인간이다.

[0231] 다양한 운반 시스템은 공지되어 있으며, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체 제형(formulation)을 투여하는데 이용될 수 있는데, 예를 들면, 리포솜 안에 포집, 미립자, 현미캡슐 안에 포집, 상기 화합물을 발현시킬 수 있는 재조합 세포들, 수용체-중재된 엔도사이토시스 (예를 들면, Wu and Wu, J. Biol. Chem. 262:4429-4432 (1987) 참고), 레트로바이러스 또는 다른 벡터의 일부분으로 핵산 구축, 등등이 있다. 도입(introduction) 방법에는 피내(intradermal), 근육내(intramuscular), 복막내(intraperitoneal), 정맥내(intravenous), 피하(subcutaneous), 비강내(intranasal), 경막외(epidural), 그리고 경구(oral) 경로가 포함되나, 이에 국한되지 않는다. 상기 화합물 또는 조성물은 임의의 통상적인 경로, 예를 들면 주입(infusion) 또는 볼루스(bolus) 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 내층을 통한 흡수에 의해(예를 들면, 구강 점막, 직장 및 내장 점막, 등등) 투여될 수 있고, 다른 생물학적으로 활성 물질들과 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신 또는 국소 투여가 될 수 있다. 추가로, 특정 구체예들에서, 본 명세서에서 설명된 상기 항원-결합 구조체 조성물을 임의의 적절한 경우, 심실내(intraventricular) 그리고 척추강내(intrathecal) 주사가 포함된 임의의 적합한 경로를 통하여 중추 신경계로 도입되는 것이 바람직하며; 심실내 주사는 예를 들면, 저장기, 이를 태면 Ommaya 저장기에 부착된 심실내 카테테르에 의해 실행될 수 있다. 폐 투여는 예를 들면, 흡입기 또는 네불라이저(nebulizer), 그리고 에어로졸화 물질이 있는 제형을 이용함으로써 폐 투여가 또한 실시될 수 있다.

[0232] 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 상기 항원-결합 구조체들, 또는 조성물을 치료를 요하는 지역에 국소적으로 투여되는 것이 바람직한데; 이러한 국소 투여는 예를 들면 외과수술 동안 국소 주입, 국소 적용(topical

application), 예를 들면, 외과수술 후 상처 드레싱과 병용하여 이루어지거나, 주사에 의해, 카테테르에 의해, 좌약에 의해 또는 임플란트에 의해 이루어질 수 있으며, 전술한 임플란트는 막, 이를 테면 시알라스성 (sialastic) 막 또는 섬유와 같은 다공성, 비-다공성, 또는 젤라틴성 물질이다. 바람직하게는, 본 발명의 항체가 포함된 단백질을 투여할 때, 단백질이 흡수하지 않는 물질이 이용되도록 주의를 기울여야 한다.

[0233] 또다른 구체예에서, 상기 항원-결합 구조체들 또는 조성물은 소포, 구체적으로 리포솜으로 전달될 수 있다 (Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; 일반적으로 ibid. 참고)

[0234] 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항원-결합 구조체들 또는 조성물은 조절된 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 한 구체예에서, 펌프가 이용될 수 있다 (Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989) 참고). 또다른 구체예에서, 중합성 물질이 이용될 수 있다 (Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983); see also Levy et al., Science 228:190 (1985); During et al., Ann. Neurol. 25:351 (1989); Howard et al., J. Neurosurg. 71:105 (1989) 참고). 여전히 또다른 구체예에서, 조절된 방출 시스템은 치료요법적 표적, 예를 들면, 뇌에 근접하게 위치될 수 있고, 따라서 전신 투여분량의 일부만 필요하다 (예를 들면, Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984) 참고).

[0235] 다른 조절된 방출 시스템은 Langer (Science 249:1527-1533 (1990))의 리뷰에서 논의된다.

[0236] 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체가 인코딩된 핵산이 포함된 특이적 구체예에서, 상기 핵산은 적절한 핵산 발현 벡터의 일부분으로써 이를 작제하고, 이를 투여함으로써 핵산의 인코딩된 단백질의 발현을 촉진시키기 위하여 예를 들면, 레트로바이러스 벡터를 사용하거나 (U.S. 특허 4,980,286), 또는 직접 주사하거나, 또는 미량입자 투하(microparticle bombardment) (예를 들면, 유전자 총; Biolistic, Dupont에 의해), 또는 지질 또는 세포-표면 수용체들로 피복시키거나 또는 물질의 형질감염에 의해 생체내로 투여될 수 있고, 또는 핵으로 진입되는 것으로 알려진 호메오박스-유사 펩티드에 연계시켜(예를 들면, Joliot et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1864-1868 (1991) 참고), 투여될 수 있다. 대안으로, 핵산은 세포 내로 도입되고, 그리고 상동성 재조합에 의해 발현을 위한 숙주 세포 DNA 안에 혼입될 수 있다.

[0237] 또한 본 명세서에서는 약학 조성물이 제공된다. 이러한 조성물은 치료요법적으로 유효량의 화합물, 그리고 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함한다. 특이적 구체예에서, 용어 "약학적으로 수용가능한"이란 U.S. Pharmacopeia에 열거된 연방 또는 주정부의 관리가 승인한 또는 동물, 더욱 구체적으로 인간에 사용할 수 있는 것으로 일반적으로 인지된 다른 약전에서 승인되었다는 것을 의미한다. 용어 "운반체"는 치료요법체와 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 운반체를 말한다. 이러한 약학 운반체들은 멸균 유체, 이를 테면 물 그리고 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 이를 테면 땅콩유, 대두유, 미네랄유, 참깨유 및 이와 유사한 것들이 포함된 오일이 될 수 있다. 물은 상기 약학 조성물이 정맥으로 투여될 때, 바람직한 운반체다. 염 용액 및 수성 텍스트로즈 및 글리세롤 용액은 특히 주사용 용액을 위한 액체 운반체로 또한 이용될 수 있다. 적합한 약학 부형제는 가령, 전분, 셀룰로오스, 활석, 포도당, 락토스, 슈크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 석회분말, 실리카 겔, 스테아레이트 나트륨, 모노스테아레이트 글리세롤, 활석, 염화 나트륨, 건조 탈지유유, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 바람직한 경우, 상기 조성물은 미량의 가습 또는 유화 물질, 또는 pH 완충 물질을 또한 포함할 수 있다. 이들 조성물은 용액, 현탁액, 유액, 테블릿, 알약, 캡슐, 분말, 지연-방출 제형 및 이와 유사한 것들의 형태를 취할 수 있다. 상기 조성물은 통상적인 결합제 및 운반체, 이를 테면 트리글리세리드와 함께, 좌약으로 제형화될 수 있다. 경구 제형은 표준 운반체, 이를 테면 약학 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아레이트 마그네슘, 사카린 나트륨, 셀룰로오스, 탄산 마그네슘, 등등을 함유할 수 있다. 적합한 약학 운반체의 예들은 E. W. Martin의 "Remington's Pharmaceutical Sciences"에서 설명된다. 이러한 조성물은 환자에게 적절하게 투여하기 위한 형태를 제공할 수 있도록 적합한 양의 운반체와 함께, 바람직하게는 정제된 형태의 치료요법적으로 유효량의 상기 화합물을 포함할 것이다. 상기 제형은 투여 방식에 맞아야 한다.

[0238] 특정 구체예들에 있어서, 상기 항원-결합 구조체가 포함된 상기 조성물은 인간에게 정맥 투여용으로 개작된 약

학 조성물로서 통상적인 절차에 따라 제형화된다. 전형적으로, 정맥 투여용 조성물은 멸균 등장성 수성 완충액 안의 용액이다. 필요에 따라, 상기 조성물은 가용화 물질 및 국소 마취제, 이를 테면 주사부위에 통증을 완화시키는 리도카인을 또한 함유할 수 있다. 일반적으로, 상기 성분들은 단위 투약형, 예를 들면, 동결건조된 건조 분말 또는 밀폐 용기에 별도로 또는 함께 혼합되어 공급되는데, 이를 테면 활성 물질의 양이 표시된 앰플 또는 사세(sachette) 내 물이 없는 농축물의 형태로 공급된다. 상기 조성물이 주입에 의해 투여될 때, 약학 등급의 멸균 물 또는 염수가 포함된 주입 병 안에 분배될 수 있다. 상기 조성물이 주사에 의해 투여될 때, 주사용 멸균 물 또는 염수 앰플이 제공될 수 있고, 상기 성분들은 투여 전, 혼합될 수 있다.

[0239]

특정 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 조성물은 중성 또는 염의 형태로 제형화된다. 약학적으로 수용 가능한 염은 음이온으로 형성된 것들, 이를 테면 염산, 인산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산 등등, 그리고 양이온으로 형성된 것들, 이를 테면 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 수산화철 이소프로필아민, 트리에틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인, 등등으로부터 유도된 것들을 포함한다.

[0240]

치료 단백질의 비정상 발현 및/또는 활성과 연관된 질환 또는 장애의 치료, 억제 및 방지에 효과적일 수 있는 본 명세서에서 설명된 조성물의 양은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 추가로, 최적의 투여량 범위를 확인하기 위하여 시험관내 분석이 임의선택적으로 이용될 수 있다. 제형 안에 이용되는 정확한 투여분량은 투여 경로, 및 상기 질환 또는 장애의 심각성에 따라 또한 달라질 수 있으며, 의사의 판단과 각 환자의 환경에 따라 결정되어야 한다. 효과적인 투여분량은 시험관내 또는 동물 모델 테스트 시스템으로부터 유도된 투여분량-반응 곡선으로부터 외삽된다.

[0241]

특정 구체예들에 있어서, 본 명세서에서 설명된 항원 결합 구조체는 한 번에 또는 일련의 치료 일정에 걸쳐 적절하게 환자에게 투여된다. 상기 질환의 유형과 심각성에 따라, 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 15 mg/kg (예를 들면 0.1 mg/kg - 10 mg/kg)의 T 세포 활성화 이중특이적 항원 결합 분자가 예를 들면, 하나 또는 그 이상의 별도의 투여, 또는 연속 주입에 의해, 환자에게 투여하기 위한 초기 후보 투여량이 될 수 있다. 언급된 인자들에 따라, 하나의 전형적인 일일 투여량의 범위는 약 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 100 mg/kg 또는 그 이상이 될 수 있다. 몇일 또는 더 긴 기간에 걸쳐 반복된 투여를 위하여, 상태에 따라, 질환 증상의 바람직한 억제가 발생될 때까지 치료는 일반적으로 지속될 것이다. 상기 본 명세서에서 설명된 항원 결합 구조체의 한 가지 예시적인 범위는 약 0.005 mg/kg 내지 약 10 mg/kg일 것이다. 다른 비-제한적인 예들에서, 투여분량은 또한 투여당 약 1 microgram/kg 체중, 약 5 microgram/kg 체중, 약 10 microgram/kg 체중, 약 50 microgram/kg 체중, 약 100 microgram/kg 체중, 약 200 microgram/kg 체중, 약 350 microgram/kg 체중, 약 500 microgram/kg 체중, 약 1 milligram/kg 체중, 약 5 milligram/kg 체중, 약 10 milligram/kg 체중, 약 50 milligram/kg 체중, 약 100 milligram/kg 체중, 약 200 milligram/kg 체중, 약 350 milligram/kg 체중, 약 500 milligram/kg 체중에서부터 약 1000 mg/kg 체중 또는 그 이상의 양, 그리고 그 안에서 유도될 수 있는 임의의 범위를 또한 포함할 수 있다. 여기에서 열거된 수치로부터 유도가능한 비-제한적인 예들에서, 상기 설명된 수치에 근거하여 약 5 mg/kg 체중 내지 약 100 mg/kg 체중, 약 5 microgram kg 체중내지 약 500 milligram kg 체중, 등등이 투여될 수 있다. 따라서, 하나 또는 그 이상의 투여분량의 약 0.5 mg/kg, 2.0 mg/kg, 5.0 mg/kg 또는 10 mg/kg (또는 이의 임의의 조합)이 상기 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 투여분량은 간헐적으로, 예를 들면 매주 또는 3주마다 투여될 수 있다 (예를 들면 상기 환자는 약 2 내지 약 20, 또는 예를 들면 약 6회 투여분량의 상기 T 세포 활성화 이중특이적 항원 결합 분자를 제공받는다). 초기 더 높은 부하(load) 투여분량, 그 다음 이어서 하나 또는 그 이상의 더 낮은 투여분량이 투여될 수 있다. 그러나, 다른 투여분량 섭생이 유용할 수 있다. 이 요법의 진행은 통상적인 기술 및 분석에 의해 용이하게 모니터링된다.

[0242]

본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들은 의도된 목적을 이루는데 효과적인 양으로 일반적으로 이용된다. 질환 상태의 치료 또는 방지를 위한 용도에서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체, 또는 이의 약학 조성물은 치료요법적으로 유효량으로 투여 또는 적용된다. 치료요법적으로 유효량의 결정은 구체적으로 본 명세서에서 제공되는 상세한 설명에 근거하여 당업자의 능력 범위 안에 있다.

[0243]

전신 투여를 위하여, 시험관내 분석, 이를 테면 세포 배양물 분석으로부터 치료요법적으로 효과적인 투여분량은 초기에 예측될 수 있다. 세포 배양물에서 결정되는 바와 같이, IC₅₀ 을 포함하는 순환 농도 범위를 얻기 위하여 동물 모델에서 투여분량이 제형화될 수 있다. 이러한 정보는 인간에게 유용한 투여분량을 좀더 정확하게 결정하는데 이용될 수 있다.

[0244]

초기 투여분량은 당분야에 공지된 기술을 이용하여 생체내 데이터, 예를 들면, 동물 모델들로부터 또한 예측될 수 있다. 당업자는 동물 데이터에 근거하여 인간에게로의 투여를 용이하게 최적화시킬 수 있다.

- [0245] 치료요법적 효과를 유지하는데 충분한 상기 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체의 혈장 수준을 제공하기 위하여 투여량과 간격이 개별적으로 조정될 수 있다. 주사에 의한 투여를 위하여 통상 환자의 투여량 범위는 약 0.1 내지 50 mg/kg/일, 전형적으로 약 0.5 내지 1 mg/kg/일이다. 매일 다중 투여분량을 투여하여 치료요법적으로 효과적인 혈장 수준에 이를 수 있다. 혈장의 수준은 예를 들면, HPLC에 의해 측정될 수 있다.
- [0246] 국소 투여 또는 선택적 취입의 경우, 상기 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체의 효과적인 국소 농도는 혈장 농도와 무관할 수 있다. 당업자는 과도한 실험없이 치료요법적으로 효과적인 국소 투여량을 최적화시킬 수 있을 것이다.
- [0247] 실질적인 독성을 야기시키지 않고 상기 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들의 치료요법적으로 효과적인 투여분량은 일반적으로 치료요법적 이익을 제공할 것이다. 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약학 과정에 의해 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체의 독성 및 치료요법적 효과가 결정될 수 있다. 세포 배양물 분석 및 동물 연구를 이용하여 LD₅₀ (집단의 50%가 치사되는 투여분량) 및 ED₅₀ (집단의 50%에게 치료요법적으로 효과적인 투여분량)이 결정될 수 있다. 독성과 치료요법적 효과 사이의 투여분량 비율이 치료요법적 지수이며, 이는 LD₅₀/ED₅₀ 비율로 표현될 수 있다. 치료요법적 지수가 큰 T 세포 활성화 이중특이적 항원 결합 분자들이 바람직하다. 한 구체예에서, 본 발명에 따른 상기 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체는 높은 지수를 나타낸다. 세포 배양물 분석 및 동물 연구에서 획득된 데이터는 인간에 사용하기에 적합한 투여량 범위를 설정하는데 이용될 수 있다. 투여량은 독성이 거의 없는 또는 없이, ED50이 포함된 순환 농도 범위 내에 있는 것이 바람직하다. 상기 투여량은 다양한 인자들, 예를 들면, 이용되는 투약형, 이용되는 투여 경로, 대상의 상태, 및 이와 유사한 것들에 따라 이 범위 안에서 변화될 수 있다. 정확한 제형, 투여 경로 및 투약형은 환자의 상태를 보고 개별 의사가 선택할 수 있다(예를 들면, Fingl et al, 1975, in: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch. 1, p. 1, 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입됨).
- [0248] 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들을 이용하여 치료받는 환자의 주치의는 독성, 장기 기능이상, 및 이와 유사한 것들로 인하여 투여를 종료, 중단 또는 조정하기 위한 방법 및 시기를 인지할 것이다. 역으로, 주치의는 임상 반응이 적절하지 않을 때(독성 제외), 치료를 더 높은 수준으로 또한 조정할 수 있을 것이다. 관심대상의 장애 관리에 있어서 투여된 투여분량 크기는 치료되는 상태의 심각성, 투여 경로, 및 이와 유사한 것들에 따라 변화될 것이다. 상태의 심각성은 예를 들면, 표준 예상 평가 방법에 의해 부분적으로 평가될 수 있다. 더욱이, 투여분량 및 아마도 투여분량 빈도는 개별 환자의 나이, 체중 및 반응에 따라 또한 변화될 것이다.
- [0249] 본 명세서에서 설명된 항원 결합 구조체가 포함된 약학 조성물의 생산 공정이 또한 제공되는데, 전술한 공정은 항원-결합 구조체의 발현을 허용하는 조건하에 숙주 세포를 배양하고; 상기 배양물로부터 생산된 항원-결합 구조체를 회수하고; 그리고 약학 조성물을 만드는 것을 포함한다.
- [0250] 다른 물질들 및 치료:
- [0251] 특정 구체예들에 있어서, 상기 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들은 요법의 하나 또는 그 이상의 다른 물질과 복합되어 투여된다. 예를 들면, 한 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체는 최소한 한 가지 추가적인 치료요법적 물질과 공동-투여된다. 용어 "치료요법적 물질"에는 이러한 치료를 요하는 개체에서 증상 또는 질환을 치료하기 위하여 투여되는 임의의 물질이 포괄된다. 이러한 추가적인 치료요법적 물질은 치료될 특정 조직에 적합한 임의의 활성 성분들, 바람직하게는 서로 부정적으로 영향을 주지 않는 상보적 활성을 갖는 것들을 포함할 수 있다. 특정 구체예들에 있어서, 추가적인 치료요법적 물질은 면역조정 물질, 정균(cytostatic) 물질, 세포 흡착의 억제제, 세포독성 물질, 세포 자가사멸의 활성물질, 또는 자가사멸성 인두서에 대한 세포들의 민감도를 증가시키는 물질이다. 특정 구체예에 있어서, 상기 추가적인 치료요법적 물질은 항-암 물질, 예를 들면 미세관 파괴물질(microtubule disruptor), 항대사물질, 토포이소메라제 억제제, DNA 삽입물질, 알킬화 물질, 호르몬 요법, 키나제 억제제, 수용체 길항제, 종양 세포 자가사멸의 활성물질, 또는 항혈관형성(antiangiogenic) 물질이다.
- [0252] 이러한 다른 물질들은 의도된 목적에 효과적인 양으로 복합물내에 적절하게 존재한다. 이러한 다른 물질들의 유효량은 이용되는 T 세포 활성화 이중특이적 항원 결합 분자의 양, 장애 또는 치료의 유형, 그리고 상기에서 논의된 다른 인자들에 따라 달라진다. 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들은 일반적으로 본 명세서에서 설명된 바와 같은 투여 경로와 함께 동일한 투여량으로 이용되거나, 또는 본 명세서에서 논의된 투여량의 약 1 내지 99%, 또는 실험적으로/임상적으로 적절한 것으로 판단된 임의의 투여량 및 임의의 경로에서 이용된다.
- [0253] 상기에서 명시된 이러한 복합 요법은 복합된 투여(두 가지 또는 그 이상의 치료요법적 물질이 동일한 또는 별도

조성물 안에 함유된), 및 별도 투여를 포함하고, 이 경우, 상기 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체의 투여는 추가적인 치료요법적 물질 및/또는 보조제의 투여 전, 동시 및/또는 다음에 일어난다. 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체들은 방사선요법과 복합되어 또한 이용될 수 있다.

[0254]

제조 물품:

[0255]

발명의 또다른 측면에서, 상기 설명된 장애의 치료, 방지 및/또는 진단에 유용한 물질이 포함된 제조 물품이 제공된다. 상기 제조 물품은 용기와 용기 위에 또는 용기에 연합된 라벨 또는 포장 삽입물을 포함한다. 적합한 용기는 예를 들면, 병, 바이알, 주사기, IV 용액 주머니, 등등을 포함한다. 용기는 다양한 물질들, 이를 테면 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 상기 용기는 자체가 조성물을 보유하거나 상태의 치료, 방지 및/또는 진단에 효과적인 또다른 조성물과 복합된 조성물을 보유하며, 멸균 접근 포트를 가질 수 있다 (예를 들면, 상기 용기는 피하 주사 바늘이 뚫을 수 있는 마개를 가진 정맥 용액 주머니 또는 바이알일 수 있다) 조성물 내 최소한 하나의 활성 물질은 본 발명의 T 세포 활성화 이중특이적 항원 결합 분자이다. 상기 라벨 또는 포장 삽입물에는 선택된 상태를 치료하기 위하여 상기 조성물이 이용된다는 것이 표시된다. 더욱이, 상기 제조 물품은 (a) 조성물이 포함된 제 1 용기, 여기에서 상기 조성물은 본 명세서에서 설명된 항원-결합 구조체를 포함하고; 그리고 (b) 조성물이 포함된 제 2 용기, 여기에서 상기 조성물은 추가적인 세포독성이거나 또는 다른 치료요법적 물질을 포함한다. 본 발명의 이 구체예에서 상기 제조 물품은 상기 조성물이 특정 상태를 치료하는데 이용될 수 있음이 표시된 포장 삽입물을 더 포함할 수 있다. 대안으로, 또는 추가적으로, 상기 제조 물품은 약학적으로-수용가능한 완충액, 이를 테면 주사 (BWF)용 정균수, 포스페이트-완충된 염수, Ringer 용액 및 텍스트로즈 용액이 포함된 제 2 (또는 제3) 용기를 더 포함할 수 있다. 다른 완충액, 희석제, 필터, 바늘 및 주사기가 포함된 상업적 그리고 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질들을 더 포함할 수 있다.

[0256]

실시예들

[0257]

다음의 특이적 그리고 비-제한적 실시예는 단순히 설명을 위한 것이며, 어떤 방식으로든 본 명세서를 제한시키지 않는다. 더 많은 노력없이도, 당업자는 본 명세서의 설명을 기반으로, 본 명세서를 최대한 이용할 수 있을 것이다. 본 명세서에서 언급된 모든 공개는 이들의 전문이 참고자료에 편입된다. 참고문헌은 URL 또는 기타 이러한 식별자 또는 주소에 대하여 만들어지며, 이러한 식별자는 변화될 수 있고, 인터넷 상에서 특정 정보가 오고 갈 수 있지만, 인터넷 검색에 의해 당가의 정보가 발견될 수 있다. 본 명세서에 대한 참고자료는 이러한 정보의 이용성 및 일반 대중에 전파를 입증한다.

[0258]

실시예 1. 이중-특이적 항-CD19-CD3 항원-결합 구조체들의 설명.

[0259]

하기에 설명된 바와 같이, 다수의 예시적인 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체들이 기획되었다. 이러한 유형의 구조체들의 예시적인 도식적으로 나타난 대표는 도 1a-c에 있다. 이들 변이체들의 요약은 도 2에 있다. 모든 포맷은 CH3 도메인에 공지의 돌연변이에 의해 구축된 이중이량성 Fc에 기초한다(Von Kreudenstein et al., MAbs. 2013 5(5):646-54):

[0260]

· 이중 scFv 이중이량체 Fc 분자들은 항-CD19 scFv 및 항-CD3 scFv와 함께, 상기 이중이량성 Fc를 함유한다.

[0261]

· 하이브리드 이중이량체 Fc 분자들은 항-CD19 scFv 및 항-CD3 Fab와 함께, 상기 이중이량성 Fc를 함유하거나, 또는 항-CD19 Fab 및 항-CD3 scFv와 함께 상기 이중이량성 Fc를 함유한다.

[0262]

· 온전한 크기(full size) 이중이량체 Fc 분자들은 항-CD19 Fab 및 항-CD3 Fab와 함께 상기 이중이량성 Fc를 함유하고; 상기 온전한-크기 분자는 공통적인 경쇄 또는 그리고 항-CD19 경쇄 및 항-CD3 경쇄에 의해 구축될 수 있다.

[0263]

이중 scFv 이중이량체 Fc 구조체들:

[0264]

v873 및 v875는 이중 scFv 이중이량체 Fc 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체들의 예가 된다.

[0265]

변이체 v873 및 v875의 상기 항-CD19 scFv (HD37 scFv) 서열은 공지의 항-CD19 scFv (VL-VH) HD37로부터 생성되었다 (Kipriyanov et. al., 1998, Int. J Cancer: 77,763-772). 변이체 v875의 항-CD3 scFv (OKT3 scFv)은 공개된 OKT3 (오르토클론(Orthoclone) OKT3, 무로노마브) 가변 경쇄 서열을 경쇄와 중쇄 사이에 (GGGGS)3 링커를 가진 가변 중쇄 서열들에 융합시킴으로써 생성되었다. 변이체 v873의 항-CD3 scFv (블리나투모마브 scFv)는 공지의 블리나투모마브 (Amgen) 항-CD3 scFv (VH-VL) 서열로부터 생성되었다.

[0266]

v873은 상기 이중이량체 Fc의 A 쇄 상에 항-CD19 -(HD37) scFv와 B 쇄 상에 항-CD3 (블리나투모마브) scFv를

보유하며, A쇄에는 돌연변이 L351Y_F405A_Y407V를, 그리고 B쇄에는 T366L_K392M_T394W를 갖는다.

[0267] V875은 상기 이중이량체 Fc의 A쇄 상에 항-CD19 (HD37) scFv와 B쇄 상에 항-CD3 (OKT3)를 보유하며, A쇄에는 돌연변이 L351Y_F405A_Y407V를, 그리고 B쇄에는 T366L_K392M_T394W를 갖는다.

[0268] 다음의 변이체는 두 중쇄에 돌연변이 D265S_L234A_L235A를 함유하는 Fc 녹아웃 변이체다. 이 돌연변이 세트는 상기 Fc가 FcγRs에 결합하는 것을 없앤다. v1661은 상기 이중이량체 Fc의 A쇄 상에 항-CD19 BiTETM (HD37) scFv와 B쇄 상에 항-CD3 (OKT3) scFv를 보유하며, A쇄에는 돌연변이 D265S_L234A_L235A_T350V_L351Y_F405A_Y407V를, 그리고 B쇄에는 D265S_L234A_L235A_T350V_T366L_K392L_T394W를 갖는다.

[0269] 개선된 생물물리학 성질들을 위한 하이브리드 이중이량체 Fc 및 공작된 구조체들:

[0270] 추가적인 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체들 1853, 6754, 10151, 6750, 6751, 6475, 6749, 10152, 10153, 및 6518이 준비되었다. 이들 구조체들은 변이체 875와 동일한 항원-결합 도메인들에 기반을 두고 있지만, 개선된 수율 및 생물물리학 성질들을 위하여 공작되었다. 상기 변형은 등가의 Fab 포맷에 대한 하나 또는 양쪽 scFvs의 변화 및/또는 VL-VH 이황화물 공작 및 안정화 CDR 돌연변이의 안정화에 의한 상기 scFv의 안정화를 함유한다.

[0271] 상기에서 설명된 바와 같이, 항-CD19 scFv 및 항-CD3 scFv 서열들이 생성되었다. 상기 항-CD19 Fab (HD37 Fab)는 인간 IgG1 CH 및 CL 서열들에 차례로 융합된 HD37 VH 및 VL 서열들을 이용하는 키메라 Fab다. 상기 scFv 또는 VH-CH 도메인들은 상기 이중이량성 Fc중 하나의 쇄에 융합된다. 상기 항-CD3 Fab (hOKT3 Fab)는 인간화된 OKT3 항체 페플리주마브 (Eli Lilly)의 공지된 서열로부터 생성되었다. 상기 VH-CH 도메인은 상기 이중이량성 Fc중 하나의 쇄에 융합되었다.

[0272] 항-CD3 및 항-CD19 scFvs를 위한 scFv 이황화물 공작 전략 (VHVL SS)은 상기 scFv의 VH와 VL 사이에 이황화물 링크를 도입시키기 위하여, Kabat 번호매김 시스템에 따라 공개된 위치 VH44와 VL100을 이용하였다 [Reiter et al., Nat. Biotechnol. 14:1239-1245 (1996)].

[0273] 다음의 변이체들은 이미 보고된 바와 같이[Kipriyanov et al., Prot. Eng. 10(4):445-453 (1997)], 안정성 및 수율을 개선시키기 위하여 항-CD3 scFv에 돌연변이를 함유한다. v1653, v6475 및 v10153은 VH CDR3의 위치 100A에 시스템인이 세린으로 돌연변이된, 항-CD3 (OKT3)을 갖는다.

[0274] 추가적인 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체들은 실시예 7에서 설명된 바와 같이 기획되었다. 각 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체에 대응하는 클론들은 표 XX에 있으며, 그리고 각 클론의 대응하는 서열 조성물은 표 YY에 있다.

[0275] 벤치마크(Benchmark) 대조군

[0276] v891은 블리나투모마브 (BiTETM)에 동일한 폴리펩티드 서열을 보유하며, 항-CD3 scFv 및 항-CD19 scFv (50 kDa)을 함유한다.

[0277] 실시예 2: 예시적인 항원-결합 구조체들의 클로닝, 발현 및 정제

[0278] 실시예 1에서 설명된 상기 변이체 (항원-결합 구조체들) 및 대조군들은 다음과 같이 클론되며, 발현되었다. 항체 중쇄와 경쇄를 인코딩하는 유전자들은 인간/포유류 발현을 위하여 최적화된 코돈을 이용한 유전자 합성을 통하여 구축되었다. scFv 및 Fab 서열들은 공지의 항-CD19 항체 HD37 (HD37, Kipriyanov et. al., 1998, Int. J. Cancer: 77,763-772), 및 공지의 항-CD3 단일클론 항체 OKT3 (ORTHOCLONE OKT3, Drug Bank 참조: DB00075), 테플리주마브 (MGA031, Eli Lilly), 블리나투모마브 (Amgen, US2011/0275787) 서열들로부터 생성되었고, 그리고 실시예 1에서 설명된 바와 같이 구축되었다.

[0279] 상기 최종 유전자 산물들은 포유류 발현 벡터 pTT5 (NRC-BRI, Canada)안에 서브-클론되었고, CHO 세포들에서 발현되었다 (Durocher, Y., Perret, S. & Kamen, A. High-level and high-throughput recombinant protein production by transient transfection of suspension-growing CHO cells. Nucleic acids research 30, E9 (2002))

[0280] 상기 CHO 세포들은 2.5:1의 PEI:DNA 비율로, 수성 1mg/mL 25kDa 폴리에틸렌이민 (PEI, Polysciences)과 함께 지수 성장 단계(mL 당 1.5 내지 2백만개 세포)에서 형질감염되었다.(Raymond C. et al. A simplified polyethylenimine-mediated transfection process for large-scale and high-throughput applications.

Methods. 55(1):44-51 (2011)). 이중이량체들의 형성에 대한 최적의 농도 범위를 결정하기 위하여, 상기 DNA는 이중이량체 형성을 허용하는 중쇄 A (HC-A), 경쇄 (LC), 및 중쇄 B 의 최적의 DNA 비율 (예를 들면 HC-A/HC-B/비율 = 50:50% (OAA's; HC/Fc), 50:50%에서 형질감염되었다. 형질감염된 세포들은 4000rpm에서 원심분리한 후 수거된 배양 배지와 함께 5-6일 후 수확되었고, 그리고 0.45 μ m 필터를 이용하여 정화되었다.

[0281] 정화된 배양물 배지는 MabSelect SuRe (GE Healthcare) 단백질-A 컬럼에 로딩되었고, 10 컬럼 용적의 PBS 완충액(pH 7.2)으로 세척되었다. 상기 항체는 10 컬럼 용적의 시트르산염 완충액(pH 3.6)으로 용리되었고, 항체가 함유된 모아진(pooled) 분획물은 TRIS(pH 11)로 중화되었다. 상기 단백질은 Econo-Pac 10DG 컬럼 (Bio-Rad)을 이용하여 최종적으로 탈염화되었다(desalted).

[0282] 일부 경우들에 있어서, 상기 단백질은 다음과 같은 방법에 의해 단백질 L 크로마토그래피를 통하여 추가 정제되었다. Capto L 수지 PBS는 PBS 및 단백질 A 정제된 v875로 평형화되었고, 1 M Tris로 중화되었으며, 수지에 추가되었고, 그리고 RT에서 30 분간 항온처리되었다. 수지는 PBS로 세척되었고, 수집된, 결합된 단백질을 통한 흐름은 0.5 ml의 0.1 M 글리신(pH 3)으로 용리되었다.

[0283] 일부 경우들에서, 상기 단백질은 겔 여과를 통하여 추가 정제되었고, 3.5mg의 항체 혼합물은 1.5mL로 농축되었고, 분당 1mL의 유속으로 AKTA Express FPLC를 통하여 Superdex 200 HiLoad 16/600 200pg 컬럼 (GE Healthcare)에 로딩되었다. PBS 완충액(pH 7.4)은 분당 1mL의 유속으로 이용되었다. 정제된 항체에 대응하는 분획물들이 수집되었고, ~1mg/mL로 농축되었고, 그리고 -80°C에 보관되었다.

[0284] 모든 예시적인 항원-결합 구조체들은 CH03E7 세포들에서 일시적으로 발현되었고, 세포 생존력은 > 80 %이었다.

[0285] **실시예 3: 하이브리드 이중이량체 Fc 포맷 또는 온전한-크기 항체 포맷에서 예시적인 이중-특이적 항원-결합 구조체들 (항-CD3-CD19 또는 항-CD3-CD20)의 설명, 발현 및 정제**

[0286] V5850, v5851, v5852, v6325, v1813, v1821, 및 v1823은 이중-특이적 CD3/CD19 또는 CD3/CD20 하이브리드 항원-결합 구조체들의 예가 된다. 이들 이중-특이적 하이브리드 변이체들은 서로 엇갈리는 폴리펩티드 쇠 상에 scFv-Fc와 쌍을 이루는 A 쇠 또는 B 쇠 상에 있는 Fab를 포함한다. 상기 이중이량체 Fc의 A 쇠는 돌연변이: T350V_L351Y_F405A_Y407V를 포함하고, 상기 이중이량체 Fc의 B 쇠는 돌연변이: T350V_T366L_K392L_T394W를 포함한다. V1813, v1821, 및 v1823은 CD3/CD20 공통 경쇄 항원-결합 구조체들의 예가 된다. 공통 경쇄 변이체는 두 가지 상이한 Fab)s를 포함하는데, 이들 각각은 단일 경쇄를 공유하며, 상보적 이중이량체 Fc 상에 있다. 상기 특이적 변이체 조성물은 표 1에서 나타낸다.

[0287] 공통 경쇄 변이체에 있어서, 표 1에 나타난 것 이외의 조합 또한 준비되었고, 테스트되었다.

표 1

표 1. CD3/CD19 또는 CD20 하이브리드 변이체의 조성물

	v5850	V5851	V5852	V6325	v1813	V1821	V1823
포맷	하이브리드	하이브리드	하이브리드	하이브리드	공통 경쇄	공통 경쇄	공통 경쇄
A쇄	aCD3-BiTEx_I2C_scFvFc(VHVL)	aCD3-BiTEx_I2C_scFvFc(VHVL)	aCD3-테플리주마브-hOKT3_Fab	aCD3-테플리주마브-hOKT3_Fab	aCD3-포르알루마브_Fab	aCD3-12F6_Fab	aCD3-12F6_Fab
B쇄	aCD20-오파투무마브_Fab	aCD19-MOR208_Fab	aCD19-MOR208_scFvFc(VHVL)	aCD20-오파투무마브_scFvFc(VHVL)	aCD20-오파투무마브_Fab	aCD20-리투시마브_Fab	aCD20-토시투무마브_Fab
경쇄	aCD20-오파투무마브_Fab	aCD19-MOR208_Fab	aCD3-테플리주마브-hOKT3	aCD3-테플리주마브-hOKT3	aCD20-오파투무마브_Fab	aCD20-리투시마브_Fab	aCD20-토시투무마브_Fab
참조	A쇄 - US2011/0275787 B쇄 - WO2004035607 경쇄 - WO2004035607	A쇄 - US2011/0275787 B쇄 - WO2008022152 경쇄 - WO2008022152	A쇄 - US2007077246 B쇄 - US2007077246 경쇄 - US2007077246	A쇄 - US2007077246 B쇄 - US2007077246 경쇄 - US2007077246	A쇄 - WHO drug information Vol.24, no2, 2010 B쇄 - WO2004035607 경쇄 - WO2004035607	A쇄 - Pubmed ID: 16313362 B쇄 - Drug bank 수탁 번호: DB00081 경쇄 - Drug bank 수탁 번호: DB00081	A쇄 - Pubmed ID: 16313362 B쇄 - Drug bank 수탁 번호: DB00081 경쇄 - Drug bank 수탁 번호: DB00081

[0288]

[0289]

v5852에 이용된 항-CD19 MOR208_scFv-Fc(VHVL)는 중쇄와 경쇄 사이에 (GGGGS)₃ (서열 번호: 380) 링커와 함께, 표 1에 나타난 가변 경쇄 서열들에 공개된 가변 중쇄 서열을 융합시킴으로써 만들어졌다. 상기 가변 도메인들은 상기 이중이량체 Fc의 B쇄에 융합되었다.

[0290]

v6325에 이용된 항-CD20 오파투무마브_scFv-Fc(VHVL)는 중쇄와 경쇄 사이에 (GGGGS)₃ (서열 번호: 380) 링커와 함께, 표 1에 나타난 가변 경쇄 서열들에 공개된 가변 중쇄 서열을 융합시킴으로써 만들어졌다. 상기 가변 도메인들은 상기 이중이량체 Fc의 B쇄에 융합되었다.

[0291]

실시에 2에서 나타난 바와 같이, 클로닝, 발현 및 정제가 실행되었다.

[0292]

상기 변이체의 수율 및 순도는 하기 표 2에 표시된다. 이중이량체 순도는 하기에서 설명된 바와 같이, LCMS 분석에 의해 측정되었다. 예시적인 항원-결합 구조체들의 순도는 LC-MS에 의해 테스트되었다. 상기 항원-결합 구조체들은 실시예 2에서 설명된 바와 같이, 단백질 A, 단백질 L 및 SEC 정제에 의해 우선 정제되었다. 이중이량체 순도를 위한 LC-MS 분석은 하기에서 설명된 바와 같이 실시되었다.

[0293]

상기 정제된 시료들은 PNGase F로 6 hr 동안 370C에서 탈-당화되었다. MS 분석에 앞서, 상기 시료들은 Poros R2 컬럼 상에 주입되었고, 20-90% ACN, 0.1% FA의 구배로 3 분 안에 용리되어, 하나의 단일 피크가 생성되었다.

[0294]

LC 컬럼의 피크는 다음의 셋업을 이용한 LTQ-Orbitrap XL 질량분광계로 분석되었다: 콘 전압(Cone Voltage): 50 V' 튜브 렌즈(Tube lens): 215 V; FT 해상도(Resolution): 7,500. 질량 스펙트럼은 소프트웨어 Promass 또는 Max Ent에 통합되어, 분자량 프로파일이 생성되었다.

[0295]

하이브리드 이중이량체 Fc 구조체들과 온전한-크기 mAb 변이체는 필적할 수준의 발현 및 정제 수율을 보여준다.

모든 변이체는 73.8% 이상의 이중이량체 순도를 나타내며, 테스트된 모든 변이체의 평균 순도는 89.6%이었다. 상기 시료들은 전체 산물의 0 내지 5.3% 범위의 부정확하게 쌍을 이룬 소량의 동종이량체를 갖고 있었다. 보고된 값들은 모든 관찰된 동종이량체 종들의 합으로 나타낸다. 절반(half)-항체의 존재가 동종이량체 보다 더 흔하게 관찰되는데, 전체 산물의 0 내지 20.7% 범위가 된다. 보고된 값들은 모든 관찰된 절반 항체 종들의 합으로 나타낸다.

표 2

표 2. 변이체 발현 및 순도

포맷	하이브리드				온전한-크기 mAb (공통 경쇄)		
	CD20/ CD3	CD19/ CD3	CD19/ CD3	CD20/ CD3	CD20/ CD3	CD20/ CD3	CD20/ CD3
	V5850	V5851	V5852	V6325	v1813	V1821	V1823
발현 규모 (ml)	50	50	50	50	500	500	500
SEC 이후 양 (mg)	1.25	0.72	0.57	0.42	17.4	2.16	8.8
이중이량체 (AB) %	95.6	100	95.1	97.5	78.4	91.4	73.8
동종이량체 (AA+BB) %	0	0	4.9	0	1.36	3.7	5.3
절반-항체 (A+B) %	4.4	0	0	2.5	20.2	4.8	20.7

실시예 4: 이중-특이적 항원-결합 구조체들은 T 세포들 및 B 세포들에 결합한다.

CD3- 및 CD20-발현 세포들에 결합하는 예시적인 CD3/CD20 이중-특이적 항원-결합 구조체들 v5850, v6325, v1813, v1821, v1823의 능력은 하기에서 설명된 바와 같이, FACS 분석을 통하여 평가되었다. 추가적으로, CD3- 및 CD19-발현 세포들에 결합하는 예시적인 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체들 v5851 및 v5852의 능력 또한 유사하게 평가되었다. 변이체 v875, 이중 scFv 포맷의 항-CD3-CD19 BiTE Fc 항체 구조체는 벤치마크(benchmark)로 또한 테스트되었다. 양쪽 이중특이적 패밀리에 속하는 변이체들에서, 표적 B 세포에 대한 결합 친화력은 기획된 바와 같이 작동 T 세포에 대한 것 보다 더 높다.

FACS 프로토콜에 의한 전체 세포 결합:

2×10^6 개의 세포/ml 세포들 (> 80% 생존력)는 L10+GS1 배지에 재현탁되었고, 항체 희석물과 혼합되었고, 얼음위에서 1 시간 동안 항온처리되었다.

세포는 10ml의 차가운 R-2 완충액을 첨가하여 세척되었고, 233g에서, 10분간 4℃에서 원심분리되었다. 상기 세포 펠렛은 100 μ l (L10+GS1 배지에서 1/100 희석액)의 형광으로 라벨된 항-마우스 또는 항-인간 IgG로 재현탁되었고, 1시간 동안 RT에서 항온처리되었다.

세포 처리물은 이미 설명된 바와 같이 10ml의 차가운 R-2를 첨가하여 세척되었고, 그리고 상기 세포 펠렛은 400 μ l의 차가운 L-2로 재현탁되었고, 상기 시료는 Nitex를 통하여 여과되었고, 그리고 4 μ l의 프로피디움 요오드 화물이 포함된 튜브에 첨가되었다.

시료들은 유동세포분석을 통하여 분석되었다.

운동 상수 Bmax 및 Kd로 표현된 각 변이체의 결합 결과는 하기 표 4와 5에 열거된다. 표 4는 상기 CD19- 및 CD20-발현시키는 Raji B 세포들에 대한 결합을 설명하며, 표 5는 상기 CD3-발현시키는 Jurkat T 세포들에 대한 결합을 설명한다. Raji 결합 연구(표 4)에서 CD19-CD3 이중특이적 이중 scFv 이중이량체 Fc 및 하이브리드 이중이량체 Fc 변이체는 낮은 nM 겉보기 친화력 및 필적가능한 Bmax으로 표적 B 세포들에 결합하였다. 항 CD20-CD3 이중특이적 하이브리드 이중이량체 Fc 및 온전한-크기 공통 경쇄 변이체는 필적가능한 Bmax로 표적 B 세포들에

결합하였고, 3개 공통 경쇄 변이체중 2개는 표적 B 세포에 낮은 nM 결합 친화력을 나타내었다.

[0305] Jurkat 결합 연구(표 5)에서 CD19-CD3 이중특이적 이중 scFv 이중이량체 Fc 및 하이브리드 이중이량체 Fc 변이체는 nM 친화력과 필적가능한 Bmax으로 T 세포들에 결합되었다. 항 CD20-CD3 이중특이적 하이브리드 이중이량체 Fc 및 온전한-크기 공통 경쇄 변이체는 필적가능한 Bmax로 T 세포들에 결합하였고, 3개 공통 경쇄 변이체중 하나는 T 세포들에 대한 nM 결합 친화력을 나타내었다.

[0306] 모든 이중특이적 항-CD19-CD3 구조체들은 예상된 바와 같이, CD19 B 세포들에 높은 친화력으로 결합하며, CD3 T 세포들에 낮은 친화력으로 결합하였다. 이중 scFv 이중이량체 Fc 구조체들과 하이브리드 이중이량체 Fc 구조체들은 필적가능한 결합 친화력을 나타내었다.

[0307] 몇 가지 다른 공통 경쇄 항-CD20-CD3 온전한-크기 구조체들이 테스트되었지만(테이터를 나타내지 않음), 오직 변이체 1813, 1821, 및 1823만이 표적 CD20 B 세포들과 상기 CD3 T 세포들 모두에 양호한 결합을 보여주었다.

표 4

표 4 (Raji)

포맷	이중 scFv		하이브리드				완전한 크기 mAb (공통 경쇄)			
표적	CD19/ CD3	CD19/ CD3	CD20/ CD3	CD19/ CD3	CD19/ CD3		CD20/ CD3	CD20/ CD3	CD20/ CD3	CD20/ CD3
변이체	v875	v4542	v5850	v5851	v5852		v6325	v1813	v1821	v1823
Bmax (OD450)	2.78	2.96	4.24	3.88	na		6.44	6.40	4.71	4.14
KD (nM)	0.36	0.70	3.60	1.38	na		11.87	4.04	122.5	21.05

[0308]

표 5

표 5 (Jurkat)

	이중 scFv			하이브리드			완전한 크기 mAb (공통 경쇄)			
	v875	v4542	v5850	v5851	v5852		v6325	v1813	v1821	v1823
표적	CD19/ CD3	CD19/ CD3	CD20/ CD3	CD19/ CD3	CD19/ CD3		CD20/ CD3	CD20/ CD3	CD20/ CD3	CD20/ CD3
Bmax (OD450)	1.59	2.27	2.06	2.51	2.21		2.51	2.54	2.11	0.88
KD (nM)	21.36	6.66	4.04	4.24	25.24		1.58	691.4	181.5	68.77

[0309]

[0310] 실시예 5: 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체들 및 이중-특이적 항-CD3-CD20 항원-결합 구조체들 달리 T 세포들과 B 세포들.

[0311] 5가지 예시적인 항-CD3-CD20 항원-결합 구조체들 - 즉 v5850, v6325, v1813, v1821 및 v1823 - 그리고 두 가지 예시적인 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체들 - 즉 v5851과 v5852 -이 T 세포들과 B 세포들에 연결되는 능력은 하기에서 설명되는 과정마다 FACS 분석을 통하여 테스트되었다. 추가적인 구조체들, 즉 v792 및 v875는 대조군으로 또한 테스트되었다. V792는 A 쇄 상에 T350V_L351Y_F405A_Y407V와 B 쇄 상에 T350V_T366L_K392L_T394W를 이중이량체 Fc의 A 쇄와 B 쇄 상에 트란스투르마브에 근거하여 동일한 항-Her2 F(ab')와 함께, 이가(bivalent)의

항 HER2 항체다 (약물 은행 수탁 번호 - DB00072)

[0312]

FACS에 의한 온전한 세포 연결

[0313]

RPMI에 현탁된 ml 당 1×10^6 개의 세포는 $0.3 \mu\text{M}$ 의 적절한 CellTrace 라벨로 라벨되었고, 수조 안에서 37°C 에서 25 분간 항온처리되었다.

[0314]

펠렛은 2 ml의 L10 + GS1 + NaN3에서 ml 당 최종 농도 5×10^6 세포로 재현탁되었다.

[0315]

세포 현탁액은 적절한 세포 라벨링과 레이저 세팅을 확인하기 위하여 유동세포분석에 의해 분석되었다(1/5 희석물). 유동-점검 및 유동-세트 형광단(Flow-check and flow-set Fluorospheres)을 이용하여 기구 표준화, 광학 배열 및 그리고 유체공학(fluidics)을 확인하였다.

[0316]

유동세포측정 확인 후, 그리고 가교(bridging) 이전에, 각 세포 계통을 바람직한 비율로, 1×10^6 세포들/ml의 최종 농도에서 함께 혼합되었다.

[0317]

T:T 가교는 Jurkat-violet + Jurkat-FarRed으로 평가되었고, B:B는 RAJI-violet + RAJI-FarRed로 평가되었고, T:B 가교는 Jurkat-violet + RAJI-FarRed으로 평가되었다.

[0318]

항체들은 실온에서 L10+GS1+NaN3에서 2x로 희석되었고, 그 다음 세포들에 첨가되었고, 그 다음 부드럽게 혼합하고, 30 분 항온처리되었다.

[0319]

30 분 항온처리 후, $2 \mu\text{l}$ 의 프로피디움 요오드화물이 추가되었고, 서서히 혼합되었고, 그리고 바로 유동세포분석에 의해 분석되었다.

[0320]

가교 %은 동시에 라벨된 바이올렛과 Far-red 이벤트의 백분율로 산출되었다.

[0321]

표 6 및 7은 각 변이체에 대한 Jurkat-Jurkat, Raji-Raji, 및 Jurkat-Raji 사이의 가교 백분율을 제공하며, 각 표는 개별 실험을 나타낸다. 이중 scFv, 하이브리드 및 온전한-크기 (공통 경쇄) 이중이량체 Fc 포맷에 속하며, T 및 B 세포 결합 파라토프(paratope)를 갖는 모든 변이체들은 Jurkat 및 Raji 세포들의 가교에서 효과적이었다. 더욱이, 두 가지 Jurkat 세포와 일부 일부 Raji-Raji 세포 가교를 연결시키는 변이체들중 어느 것도 상이한 수준으로 관찰되지 않았다. 음성 대조군 v792는 특이적 (배경) T-B, B:B, T:T 가교를 보이지 않았다.

[0322]

분석에서 결합 도메인들의 기하학적 그리고 공간적 거리의 차이에도 불구하고, 모든 포맷, 이중 scFv 이중이량체 Fc, 하이브리드 이중이량체 Fc 및 또한 온전한-크기 항체 포맷들은 T와 B 세포들을 효과적으로 가교시킬 수 있다. 더욱이, CD19와 CD20는 모두 T:B 세포 가교를 유도하는데 표적화될 수 있다.

표 6

표 6. 온전한 세포 FACS B:T 세포 가교 분석

포맷		이중 scFv	하이브리드		완전한 크기 mAb (공통 경쇄)		
변이체	v792	v875	v5850	v5851	v1813	v1821	v1823
표적	음성. 대조군	CD19/ CD3	CD20/ CD3	CD19/ CD3	CD20/ CD3	CD20/ CD3	CD20/ CD3
가교 %							
Jurkat/Jurkat	0.5	1.6	0.8	1.0	0.6	0.5	0.7
Raji/Raji	2.6	10.2	2.1	1.6	7.0	2.4	2.1
Jurkat/Raji	2.6	17.0	11.6	23.2	16.2	7.3	8.1

[0323]

표 7

표 7. 온전한 세포 FACS B:T 세포 가교 분석

		이중 scFv	하이브리드		
변이체	v792	v875	v5852		v6325
표적	음성. 대조군	CD19/ CD3	CD19/ CD3		CD20/ CD3
가교 %					
Jurkat/Jurkat	0.7	0.5	0.9		1.1
Raji/Raji	0.7	8.6	7.2		0.7
Jurkat/Raji	1.9	15.7	30.4		15.7

[0324]

[0325]

실시예 6: 개선된 생물물리학 성질들을 위한 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체들의 발현, 정제 및 생물물리학적 특징

[0326]

실시예 1에서 설명된 항원-결합 구조체들은 실시예 2에서 설명된 것과 같이 클론되었고, 발현되었으며, 그리고 정제되었고, 최종 산물의 순도 및 수율은 실시예 3에서 설명된 바와 같이, LC/MS 및 UPLC-SEC에 의해 평가되었다. CD19+ 표적 Raji B 세포들 및 CD3+ Jurkat T 세포들에 결합을 포화시킬 수 있는 온전한 세포는 실시예 4에서 설명된 것과 같이 측정되었다.

[0327]

v875 및 v6754의 정제에 대한 결과는 도 3a 및 3b에서 보여준다. 이중 scFv 이중이량체 Fc 변이체 v875는 단백질 A 정제 후 상당한 양의 높은 분자량 응집(aggregates)을 보여주는 한편, 하이브리드 이중이량체 Fc 변이체 v6754는 표준 치료요법적 단일클론 항체에서 관찰된 것과 유사한 한 개의 주요 피크를 나타낸다. 이중 scFv 이중이량체 Fc 변이체와 하이브리드 이중이량체 Fc 변이체는 LC/MS 및 HPLC-SEC에 의해 확인된 바와 같이 >98% 동질성으로 정제되었다.

[0328]

도 3c는 최적화된 변이체의 개선된 수율과 대응하는 최적화 전략을 설명한다. 구체적으로, 하이브리드 변이체는 v875와 비교하였을 때, 수율 및 이중이량체 순도에서 전반적인 개선을 나타내었다.

[0329]

변이체들은 실시예 1에서 설명된 바와 같이, VHVL 이황화물 안정화 및 상기 scFv에 안정화 CDR 돌연변이를 추가함으로써, 생산성이 더 개선될 수 있는 것으로 간주된다. 가변 도메인 이황화물 공작은 특이적 가변 및 경쇄 그리고 VH-VL 경계면에 매우 의존적인 것으로 알려져 있다. 이는 모든 scFv에 적용될 수 없고, 상당히 감소된 수율 및/또는 항원 결합의 상실로 이어질 수 있다 [Miller et al., Protein Eng Des Sel. 2010 Jul;23(7):549-57; Igawa et al., MAbs. 2011 May-Jun;3(3):243-5; Perchiacca & Tessier, Annu Rev Chem Biomol Eng. 2012;3:263-86.]. 변이체 v6747은 v875에 대하여 등가의 변이체이며, 실시예 1에서 설명된 바와 같이 두 scFvs는 VL-VH 이황화물에 의해 안정화되었다. 도 3c는 v875와 비교하였을 때, 이황화물 안정화된 변이체 v6747에 대한 더 높은 수율과 겔보기 결합 친화력에서 손실이 없음을 보여준다. 이들 실험에서 항-CD19 및 항-CD3 scFv는 모두 이황화물 공작에 의해 수율의 증가 및 결합 친화력의 상실 없이 안정화될 수 있음이 설명된다.

[0330]

실시예 7: Raji 및 Jurkat 세포들에 이중-특이적 항원-결합 구조체들의 결합.

[0331]

도 2에서 설명된 바와 같이, 이중-특이적 항원-결합 구조체들 1853, 6754, 6750, 및 6751이 CD19- 및 CD3-발현 세포들에 결합하는 능력은 실시예 4에서 설명된 바와 같이, FACS에 의해 평가되었다. 실시예 1에서 설명된 v875 및 v1661, 변이체의 결합 성질들은 비교 측정으로써 이용되었다.

[0332]

도 4에서 상기 결과가 요약 제공된다. 이중 scFv 이중이량체 Fc 및 하이브리드 이중이량체 Fc 변이체가 포함된 모든 변이체는 CD19 Raji B 세포들에 낮은 nM 친화력으로 결합되며, CD3 T 세포들에 더 낮은 겔보기 친화력 5-30nM으로 결합된다. 실시예 9: FACS를 통한 이중-특이적 항원-결합 구조체들의 T:B-세포 가교 분석.

- [0333] 개선된 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체들이 T 세포들과 B 세포들에 가교되고, 클러스트화되는 능력은 다음과 같이 FACS 분석에 의해 테스트되었다.
- [0334] 간략하게 설명하자면, RPMI에 현탁된 ml 당 1×10^6 개의 세포는 0.3 μ M의 적절한 CellTrace 라벨로 라벨되었고, 수조 안에서 37°C에서 25 분간 항온처리되었다.
- [0335] Jurkat 또는 RAJI 세포들은 다음과 같이 준비하였다. 세포 배양물은 지수증식 단계까지 성장되었고, 그 다음 원심분리되었다. 세포 펠렛들은 2 ml의 L10 + GS1 + NaN3 에서 mL 당 최종 농도 5×10^6 개 세포로 재현탁되었다. 세포 현탁액은 적절한 세포 라벨링과 레이저 세팅을 확인하기 위하여 유동세포분석에 의해 분석되었다 (1/5 희석물). 유동-점검 및 유동-세트 형광단(Flow-check and flow-set Fluorospheres)을 이용하여 기구 표준화, 광학 배열 및 그리고 유체공학(fluidics)을 확인하였다. 유동세포측정 확인 후, 그리고 가교(bridging) 이전에, 각 세포 계통을 바람직한 비율, 1×10^6 세포들/ml의 최종 농도에서 함께 혼합되었다.
- [0336] T:T 가교는 Jurkat-violet + Jurkat-FarRed으로 평가되었고, B:B는 RAJI-violet + RAJI-FarRed로 평가되었고 및 T:B 가교는 Jurkat-violet + RAJI-FarRed으로 평가되었다. 테스트 항체들은 실온에서 L10+GS1+NaN3에서 2x로 희석되었고, 그 다음 세포들에 첨가되었고, 그 다음 부드럽게 혼합하고, 30 분 항온처리되었다. 30 분 항온처리 후, 2 μ l의 프로피디움 요오드화물이 추가되었고, 서서히 혼합되었고, 그리고 바로 유동세포분석에 의해 분석되었다. 가교 %은 동시에 라벨된 바이올렛과 Far-red 이벤트의 백분율로 산출되었다.
- [0337] 도 5에는 테스트된 하이브리드 변이체에 대한 T:B 가교 %가 요약되어 있다. 이들 결과에서 하이브리드 이중이량체 Fc 변이체 1853 및 v6476 둘다 이중 scFv 이중이량체 Fc 변이체 v875에 필적가능하도록 CD19+ RAJI 세포들 및 CD3+ Jurkat 세포들에 가교될 수 있다는 것이 나타난다 (우측 표). 도 5의 좌측 패널에는 CD19+ RAJI 세포들과 CD3+ Jurkat 세포들에서 참고용 변이체 875 (이중 scFv) 및 891 (scFv)의 가교 결과를 보여준다.
- [0338] **실시예 8: 현미경 검사를 통하여 T:B 세포 시냅스 (T 세포 위축형성) 형성 분석**
- [0339] T 세포 시냅스(synapse)의 형성 및 위축형성을 중재시키는 예시적인 변이체들의 능력은 다음과 같이 평가되었다. 이 분석에서 테스트된 변이체에는 875, 1661, 1853, 및 6476이 포함되었다. 온전한-크기 CD3/CD19 이중-특이적 항체 (상기 CD3 및 CD19 항원 결합 도메인들은 Fab 포맷에 있음)인 변이체 6518 또한 테스트되었다.
- [0340] 라벨된 Raji B 세포들 (적색) 및 라벨된 Jurkat T 세포들 (청색)은 3 nM의 인간 IgG 또는 v875와 함께, 실온에서 30분간 항온처리되었다. 세포 현탁액은 원심분리에 의해 농축되었고, 이어서 180 μ l의 상청액이 제거되었다. 세포는 남아있는 용적에 재현탁되었고, 200x 및 400X에서 영상화되었다.
- [0341] 현미경 영상(200 X)이 획득되었고, 가상 채색되었고(pseudo colored), 오버레이(overlaid)된 후, Openlab 소프트웨어를 이용하여 TIFF로 변환되었다. 그 다음 세포들은 Image J 소프트웨어에서 세포 카운터를 이용하여 카운트되었고, 5개 상이한 집단으로 분리보관되었다:
- [0342] 1. T 단독 (또한 T:T를 함유)
- [0343] 2. B와 연합된 T (위축형성 없음)
- [0344] 3. B와 연합된 T (위축형성, 가령 초승달-유사 구조를 보인 T-세포들)
- [0345] 4. B 단독 (또한 B:B를 함유)
- [0346] 5. T와 연합된 B
- [0347] 일부 세포들의 경우, 적절한 분리보관(binning)을 위하여 Openlab 소프트웨어에서 원래 그리고 단계 영상의 검토는 필수적이다. 그 다음, B-세포들과 연합된 전체 T-세포의 %, 사상위축(filopodia)을 보유하는 B 세포들과 연합된 전체 T-세포의 %, 사상위축을 보유하는 B 세포들과 연합된 T-세포의 %, T-세포들과 연합된 B-세포들의 % 그리고 전반적인 B:T (%)가 결정될 수 있다.
- [0348] 이들 결과는 도 6에 나타내며, 하이브리드 이중이량체 Fc 변이체 (1853 및 6476), 온전한-크기 이중-특이적 (6518), 그리고 이중 scFv 이중이량체 Fc (875 및 1661) 포맷들은 T:B 세포 시냅스 (T 세포 위축형성) 형성과 함께, CD19⁺ Raji B 세포들과 Jurkat T 세포들을 또한 가교시킬 수 있는데, 스냅스의 온전한 세포 FACS 분석에 의해 정량화되었을때, 배경보다 5-8 배가 되며, 상대비 현미경검사서 나타낸 바와 같이, T:B 사이에는 특이적

시냅스 형성되지만, B:B 세포들 간에는 형성되지 않는다는 것이 설명된다.

[0349] 상기 분석은 결합 도메인들의 기하학적 그리고 공간적 거리의 차이에도 불구하고, 이중 scFv 이중이량체 Fc 및 하이브리드 이중이량체 Fc 그리고 온전한-크기 항체 포맷 또한 T와 B 세포들을 효과적으로 가교시킬 수 있으며, 그리고 T 세포 중재된 표적 세포 용해로 나타나는 것과 같이, T 세포 시냅스와 위축형성 형성을 중재한다는 것을 보여준다.

[0350] **실시예 9: 인간 전혈(Whole Blood)에서 자가 B 세포의 고갈**

[0351] 이중-특이적 CD19-CD3 변이체는 IL2 활성화 상태에서 인간 전혈 일차 세포 배양물내 자가(autologous) B 세포들을 고갈시키는 능력에 대하여 분석되었다. 이 분석에서 테스트된 변이체들은 이중 scFv 이중이량체 Fc 변이체 875와 1661, 뿐만 아니라 하이브리드 이중이량체 Fc 변이체 1853, 6754, 6750, 및 6749들이다 (도 7a). 상기 온전한-크기 이중특이적 항체 v6518은 이 분석의 별도 실험에서 또한 테스트되었다(도 7b). 비특이적 대조군으로써, 도 7a에서 Fc 블록, Fab 결합 부분들(arms)이 없는 동종이량체 Fc가 이용되었다.

[0352] 간략하게 설명하자면, 변이체들은 IL2 존재하에 2 일간 해파린처리된 인간 전혈에서 항온처리되었다. 4겹(Quadruplicate) 웰에 각 대조군이 도말되었고, 실험 조건 및 배양물은 5% CO₂, 37°C에서 항온처리되었으며, 48 시간 시점에 중단되었다. 적혈 세포들은 배양물의 수거 후 용해되었으며, 수거된 일차 세포들은 CD45, CD20 및 7-AAD FACS 탐지를 위하여 착색되었다. 상기 CD45+, CD45+/CD20+ 및 CD45+/CD20+/7AAD+/- 집단의 FACS 분석은 다음과 같이 InCyte/FlowJo에 의해 실행되었다: FSC/SSC 및 보상 웰의 경우 5,000개 이벤트 내지 실험 웰의 경우 30,000개 웰 범위가 세포계산(cytometry)에 의해 분석되었다. 찌꺼기 및 RBCs를 거르기 위하여 임계(threshold)가 설정되었다. 림프구, CD45+, CD20+, 및 7AAD+ 세포들에서 게이팅(gating)이 실행되었다.

[0353] 도 7a 및 7b에서 IL2 항온처리후 인간 전혈에서 자가 B 세포 농축(concentration)에서 이중-특이적 항-CD19-CD3 항원-결합 구조체들의 세포독성 효과를 보여준다. 이 분석에서 모든 변이체는 0.1 nM에서 CD20+ B 세포들을 최대한으로 고갈시킬 수 있었다.

[0354] 상기 분석에서 결합 도메인들의 기하학적 그리고 공간적 거리의 차이에도 불구하고, 이중 scFv, 이중이량체 Fc, 및 하이브리드 이중이량체 Fc 변이체 및 온전한-크기 항체 포맷 또한 인간 일차 혈액 배양물에서 효과적으로 B 세포들을 고갈시킬 수 있다.

[0355] **실시예 10: IL2 활성화된 인간 PBMC 및 G2 백혈병 세포들이 이식된 NSG 마우스에서 CD19-CD3 이중이량체 변이체의 생체내 효과**

[0356] 생체내 마우스 백혈병 모델에서 선택된 변이체들의 효과가 측정되었다. 이 모델에서 NSG (NOD scid 감마) 마우스에게 IL2 활성화된 인간 PBMC 및 G2 백혈병 세포들이 이식되었다.

[0357] 예비 실험으로써, 선택된 변이체들이 G2 백혈병 세포 계통에 결합되는 능력이 테스트되었다.

[0358] 시험관내에서 인간 G2 ALL 종양 세포 계통에 FACS 결합:

[0359] 사전-냉각된 G2 세포들 (튜브당 1 x 10⁶ 개의 생존가능 세포들)은 10% 열 비활성화된 태아 소 혈장 및 1% 염소 혈장 (L-10+GS1)이 함유된 Leibovitz L15 완충액 최종 용적 200ul에서 튜브당 0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 및 100nM의 농도로 얼음 냉각된 이중-특이적 시약 huCD3 x huCD19와 함께, CO₂ 없는 상태에서 2시간 동안 얼음 위에서 삼중으로 항온처리되었다. 상기 항온처리 후, 세포들은 4 ml의 얼음 냉각된 Leibovitz L15에서 세척되었고, 그리고 펠렛은 L-10+GS1에서 1/100으로 희석된 100 ul의 얼음 냉각된 Alexa fluor 488-테그된 항-인간 항체 (Jackson Immunoresearch)에 재현탁되었다. 어둠에서 ≥15 분 후, 4 ml의 Leibovitz L15가 첨가되었고, 세포들은 펠렛화되었고, 그리고 2ug/ml 7AAD가 포함된 200 ul의 얼음 냉각된 유동세포분석 운영 완충액에 재현탁되었고, 유동세포분석에 의해 분석되었다. 평균 형광 강도를 이용하여 결합 곡선을 만들었고, 이로부터 각 세포 계통에 대한 각 이중-특이적 시약에 대한 Kd가 결정되었다.

[0360] 도 8은 예시적인 변이체 873, 875, 및 1661이 G2 ALL 세포에 결합할 수 있음을 보여준다.

[0361] IL2 활성화된 인간 PBMC 및 G2 백혈병 세포들이 이식된 NSG 마우스에서 생체내 효과:

[0362] NOD/SCID/ c^{null} (NSG) 마우스 (한 집단당 n=5)에게 모든 집단 마우스의 세포 원천으로 단일 기증자를 이용하여 3 x 10⁶ 개의 활성화된 (항-CD3/항CD28 s [1 비드/CD3+ 세포]+ 50 U IL2 /ml, 5d) 인간 PBMC와 혼합된 1 x 10⁵ G2-

CBR1uc/eGFP 세포들이 정맥으로 이식되었다. 유동세포분석을 이용하여 상기 T 세포들의 활성화 상태(CD3, CD4, CD8, CD25, CD69, CD45RO, CD62L, 및 CCR7) 및 생존력 (7AAD)이 평가되었다.

[0363] PBMC 및 G2 이식 후 1시간 시점에, 상기 마우스에게 0, 2, 및 4일 시점에 3 mg/kg의 투여 분량으로 제 1 투여분량 (집단 당 n=5)의 이중-특이적 변이체가 제공되었고, 5일차 시점에 종료되었다. 마우스에게 D-루시펜 (150ug/g 체중)을 주사하여 중앙 진행이 이어지고, 이어서 기선으로 10분 후 그리고 이식후 9, 14 및 18일 시점에 전신 생체발광 영상촬영(BLI)이 이어졌다. 18일차 시점에서 동물들이 희생되었고, 생체의 BLI (생체발광 영상촬영)을 위하여 비장이 수거되었다.

[0364] 첫 번째 3mg/kg IV 투여분량이 투여된 후, 24시간 시점에서 코호트당 2마리 동물로부터 추가 혈장 시료가 수집되었다. 상기 혈장 시료들은 실시예 17에서 설명된 바와 같이 분석되었고, 24h 혈장 농도는 도 15에 나타난다. 결과는 도 15c에 나타내며, 테스트된 상기 CD3-CD19 이중-특이적 변이체의 IgG1-유사한 PK가 확인되었다.

[0365] 도 9는 전신 및 단리된 비장에서 G2 백혈병 세포 이식편 상에 이중 scFv 이중이량체 Fc FcγR 녹-아웃 변이체 1661의 효과를 보여준다. 상기 V1661은 G2 ALL 세포들의 완전한 소모를 보여주며, 주요 장기 및 ALL에 영향을 받은 조직에서 유의적인 G2 이식편은 보이지 않았다.

[0366] 도 10은 이중 scFv 이중이량체 Fc 변이체 v875 및 하이브리드 이중이량체 Fc 변이체 v1853의 효과를 보여주는데, 둘다 야생형 IgG1 Fc (FcγR KO 돌연변이 없음)를 갖는다. 이들 조건하에, 변이체 875 및 하이브리드 1853-둘다 야생형 Fc를 함유-은 Fc 녹-아웃된 등가의 이중 scFv 이중이량체 Fc 변이체 1661과 비교하였을 때, 전신 영상촬영에서 감소된 수준의 G2 소모를 보여준다. 이중 scFv 이중이량체와 하이브리드 이중이량체 Fc 구조체는 모두 포맷이 상이함에도 불구하고, 전신 생체발광 영상촬영에서 필적가능한 수준의 G2 소모를 보여준다.

[0367] **실시예 11: NSG 마우스에서 이중-특이적 항-CD3-CD19 항원-결합 구조체들의 약물동력학**

[0368] NSG 암컷 마우스 (NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ)에게 단일 0.8mg/kg IV 투여 후 1회 투여 분량에서 v875의 약물동력학(PK)이 결정되었다. Her2에 결합하는 대조군 단일특이적 항체의 PK 또한 결정되었다.

[0369] 간략하게 설명하자면, 1일차에 1 mg/kg의 투여분량으로 꼬리 정맥으로 정제된 v875가 IV 주사에 의해 투여되었다. 주사후 최대 72시간까지 선택된 시점 (시점당 3마리 동물)에서 하악아래 또는 복재정맥(saphenous vein)으로부터 대략 0.050 mL의 혈액 시료가 수집되었다. 처리경험이 없는 동물로부터 처리된 혈장 시료들을 구하였다. 혈액 시료들은 실온에서 15 내지 30분 동안 응혈되도록 두었다. 혈액 시료들은 실온에서 10분간 2700 rpm에서 원심분리되어, 혈장을 구하였다. 혈장 시료들은 3개 튜브로 분리되었고, 임박한 분석을 위하여 -80℃에서 유지되었다.

[0370] 혈장 농도는 표준 항-인간-Fc 알파LISA에 의해 결정되었다. 정제된 v875의 별도의 측정된 표준 곡선을 이용하여 v875의 혈장 농도가 결정되었다. 혈장 농도는 WinnonLin 소프트웨어 버전 5.3을 이용하여 분석되었다.

[0371] 도 11은 주사 후 첫 12h 및 첫 72h 동안 NSG 마우스에서 이중 scFv 이중이량체 Fc 변이체 v875의 PK 프로파일을 보여주는데, IgG 대조군 항체 v506 (v506는 치료요법적 항체 TRASTUZUMAB (Herceptin (Genentech))이며, 대조군으로 이용됨)에 필적가능한 PK 프로파일을 갖는다.

[0372] **실시예 12: 인간 PBMC에서 이중-특이적 이중이량체 변이체에 의한 T 세포 활성화의 표적 B 세포-의존성**

[0373] 표적 B 세포들 상에서 예시적인 이중-특이적 이중이량체 변이체 6754의 T-세포 활성화 의존성이 인간 PBMCs에서 측정되었다. 상기 실험은 하기에서 설명된 바와 같이 실행되었다.

[0374] 기증자로부터 인간 혈액 (120-140 mL)을 수거하였고, 기증자로부터 PBMC가 새로이 단리되었다. PBMCs는 하위 집단 i) PBMC 및 ii) B 세포 없는 PBMC (PBMC - B)를 얻기 위하여 추가 처리되었다. 0일 시점에서 자가조직 B 세포들 및 T 세포들이 FACS에 의해 측정되었다. 4겹(Quadruplicate) 웰에 각 대조군이 도말되었고, 실험 조건 및 PBMC 배양물은 5% CO2, 37℃에서 항온처리되었으며, 72시간 시점에 중단되었다. 자가조직 T 및 B 세포들은 상기 배양물 및 이들의 7AAD+ 세포 내용물에서 이들 각각의 비율에 대하여 평가되었다. 상기 세포 펠렛들은 유동세포분석을 위하여 다양한 항체 카테일에서 재현탁되었다. 세포 하위집단 분석을 위하여 Guava 8HT 유동세포 측정기가 이용되었다.

[0375] 이들 결과는 표 8과 도 12에 나타난다. 표 13은 기증자 PBMC 프로파일을 제공한다. 건강한 기증자로부터 수거된 인간 PBMC에서 평균 E:T 비율은 CD3+ T 세포 대 CD19+ B 세포가 ~10:1이었다.

표 8

표 8:

	CD3+ T 세포들/ CD45+ 림프구 %	CD4+ T 세포들/ CD3+ 분획물 %	CD8+ T 세포들/ CD3+ 분획물 %	CD19+ B 세포들/ CD45+ 림프구 %
기증자 1	74.1	60.5	39.2	9.4
기증자 2	69.1	69.1	39.2	11.2
기증자 3	77.1	72.8	32.2	7.5

도 12에서는 v6754가 B 세포가 없는 PBMC 배양물에서 최대 10 nM까지 T 세포들을 활성화시키지 못하지만, 온전한 PBMC내 b 세포 존재하에서 0.01 nM와 같은 낮은 농도에서 T 세포를 활성화시킬 수 있음을 나타낸다. v6754는 최대 생체외 B 세포 소모를 중재하는 농도에서 절대적으로 표적 의존적 T 세포 활성화를 보여준다 (도 7)).

실시예 13: 이중-특이적 이중이량체 변이체는 인간 일차 혈액 배양물에서 대조군보다 인간 T- 세포 증식을 덜 자극시킨다.

인간 PBMC에서 자가 T 세포 증식을 유도하는 예시적인 하이브리드 이중이량체 Fc 변이체 6754의 능력이 하기에서 설명된 바와 같이 평가되었다.

세포 증식 분석: 1일 차 시점에서 4명의 각 기증자로부터 혈액이 수거되었고, PBMCs가 새로 분리되었다. 0.3 및 100 nM의 최종 농도에 대하여 테스트 문항이 준비되었고, PBMCs가 복합되었고, 웰당 250,000개의 세포로 도말되었다. 상기 혼합물은 3일간 항온처리되며, 그 후 삼중수소화된 티미딘이 세포를 함유하는 웰에 웰당 최종 0.5 μ Ci 티미딘으로 추가되었고; 플레이트는 추가 18 시간 동안 항온처리되었고, 그 이후 플레이트는 냉동되었다. 총 항온처리 시간은 4일이었다. 상기 플레이트는 여과되었고, β -카운터를 이용하여 카운트되었다(CPMs). 평균으로부터, 자극지수(Stimulation Index (SI))는 다음과 같이 산출되었으며, 데이터는 표로 만들었다: 테스트 문항의 평균 CPM/오직 배치만의 평균 CPM.

이들 결과는 표 9와 도 13에 나타낸다. 건강한 기증자로부터 수거된 인간 PBMC에서 평균 E:T 비율은 CD3+ T 세포 대 CD19+ B 세포가 ~10:1이었다.

표 9

표 9:

	CD45+ 림프구의 CD3+ T 세포들 %	CD3+ 분획물의 CD4+ T 세포들 %	CD3+ 분획물의 CD8+ T 세포들 %	CD45+ 림프구의 CD19+ B 세포들 %
기증자 1	61.7	60.1	32.8	7.9
기증자 2	66.7	75.1	26.3	7.8
기증자 3	72.8	72.2	30.0	8.4

도 13에서 보여진 바와 같이, 시판되는 치료요법적 항체 무로노마브-OKT3은 0.3 nM에서 다음의 내림차순으로 최대 T 세포 증식을 중재한다: 891 (BiTE) > 6754: 이 혈장 농도에서, OKT3과 BiTE는 유해효과와 연합된다(예를 들면, Chatenoud et al., J Immunol 137(3):830-8 (1986); Abramowicz et al., Transplantation 47(4):606-8 (1989); Goebeler et al. Annals Oncology 22,Supl 4: abstract 068 (2011); Bargou et al. Science 321(5891):974-7 (2008); Topp et al., J. Clin. Oncol. 29(18):2493-8 (2011); Klinger et al. Blood 119(28): 6226-33 (2010); 및 국제 특허 공개 번호. W02011051307A1). 6754에 의해 유도된 T 세포 증식은 0.3 nM 및 최대 100nM에서 OKT3 및 BiTE에 의해 유도된 T 세포 증식 수준보다 상당히 아래에 있다. v6754는 최대 B 세포 소모를 위하여 충분한 T 세포 증식을 유도한다(그러나 벤치마크보다는 훨씬 더 낮은 수준이다) (도 7)).

실시예 14: 이중-특이적 이중이량체 변이체는 대조군과 비교하였을 때, 인간 일차 혈액 배양물에서 낮은 수준의 사이토킨 방출을 나타낸다

휴지(resting) 인간 PBMC에서 예시적인 변이체 6754에 의해 유도된 사이토킨 방출 수준이 결정되었다.

사이토킨 방출 분석: 1일 차 시점에서 4명의 각 기증자로부터 혈액이 수거되었고, PBMCs가 새로 분리되었다. 0.3 및 100 nM의 최종 농도에 대하여 테스트 문항이 준비되었고, PBMCs가 복합되었고, 웰당 250,000개의 세포로 도말되었다. 상기 혼합물들은 4일 동안 항온처리되었다. 항온처리 후, 리플리케이트(replicates)로부터 상청액

을 모으고, BD Biosciences의 CBA 인간 Th1/Th2 사이토킨 키트 II를 이용하여 중복으로 사이토킨 측정을 위하여 이용되었다. 이 키트는 IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF 및 IFN γ 를 측정한다.

이들 결과는 표 10과 도 14에 나타낸다. 건강한 기증자로부터 수거된 인간 PBMC에서 평균 E:T 비율은 CD3+ T 세포 대 CD19+ B 세포가 ~10:1이었다.

표 10

표 10:

	CD3+ T 세포들/ CD45+ 림프구 %	CD4+ T 세포들/ CD3+ 분획물 %	CD8+ T 세포들/ CD3+ 분획물 %	CD19+ B 세포들/ CD45+ 림프구 %
기증자 1	74.1	60.5	39.2	9.4
기증자 2	69.1	69.1	39.2	11.2
기증자 3	77.1	72.8	32.2	7.5

도 14에서는 100nM의 농도에서 v6754는 7 nM 농도에서 상업적인 치료요법적 항체 무로노마브-OKT3 보다 상당히 더 낮은 수준으로 IFN γ , TNF α , IL-2, IL-6 및 IL-10 사이토킨 수준을 유도하였다는 것을 보여준다. 7 nM 혈장 농도에서, OKT3은 유해효과와 연관된다 (예를 들면 Chatenoud et al., J Immunol 137(3):830-8 (1986), 및

Abramowicz et al., Transplantation 47(4):606-8 (1989)). BiTE는 v6754의 필적가능한 농도에서 유사한 그리고 그 높은 수준의 IFN γ , TNF α , IL-2, IL-6 및 IL-10 사이토킨을 유도한다. v6754는 최대 생체외 B 세포 소모를 중재하는 농도에서 낮은 수준의 사이토킨을 유도한다 (도 7).

실시예 15: 생체내 마우스에서 예시적인 이중-특이적 하이브리드 이중이량체 변이체의 약물동력학

예시적인 이중-특이적 이중이량체 변이체, 1853의 약물동력학 (PK)이 마우스에서 측정되었다. 변이체 1853은 변이체 1853이 Fc γ R에 Fc의 결합을 녹아웃시키는 CH2 돌연변이를 함유하지 않는다는 것을 제외하고, 변이체 6754와 동일하다. 상기 실험은 하기에서 설명된 바와 같이 실행되었다.

NSG 마우스에서 약물동력학: NSG 암컷 마우스 (NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ)에게 단일 3mg/kg IV 투여 후 1 회 투여 분량에서 1853의 약물동력학이 결정되었다. 1일차에 3 mg/kg의 투여분량으로 꼬리 정맥으로 IV 주사에 의해 1853이 투여되었다. 주사후 선택된 시점 (시점당 3마리 동물)에서 하악아래 또는 복재정맥으로부터 대략 0.050 mL의 혈액 시료가 수집되었다. 처리경험이 없는 동물로부터 처리전 혈장 시료들을 구하였다. 혈액 시료들은 실온에서 15 내지 30분 동안 응혈되도록 두었다. 혈액 시료들은 실온에서 10분간 2700 rpm에서 원심분리되어, 혈장을 구하였다. 혈장 시료들은 3개 튜브로 분리되었고, 임박한 분석을 위하여 -80°C에서 유지되었다. 혈장 농도는 표준 항-인간-Fc Luminex에 의해 결정되었다. 정제된 1853의 별도의 측정된 표준 곡선을 이용하여 1853의 혈장 농도가 결정되었다. PK 매개변수들은 WinNonLin으로 비-구획적 모델 분석을 이용하여 산출되었다.

이들 결과는 표 11 및 도 15a 및 b 에 나타낸다.

표 11

표 11: NSG 마우스에서 v1853 의 PK 매개변수들

PK 매개변수들

C _{max} [μ g/mL]	33.1
AUC [h* μ g/mL]	811.8
V _{ss} [mL/kg]	131.8
Cl [mL/h/kg]	3.6
MRT [h]	36.7
t _{1/2} [h]	25.7

[0396] 표 11은 1853의 측정된 PK 매개변수들을 보여준다. 도 15에서는 NSG (NOD scid 감마, NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl}/SzJ) 마우스에서 6754의 3 mg/kg의 단일 IV 투여분량은 IgG1-유사 제거 및 마우스에서 >24h의 반감기를 보여준다는 것이 설명된다 (도 15b는 대수 계산자를 이용하여 플롯된 도 15a의 데이터를 나타낸다). v6754는 전형적인 인간 IgG-유사 약물동력학: 마우스에서 반감기, 분포 및 제거를 보여준다.

[0397] 추가로, 실시예 12에서 상세하게 설명된 생체내 효과 연구의 일부분으로써, 첫 번째 3mg/kg IV 투여분량이 투여된 후, 24시간 시점에서 2마리 동물로부터 혈장 시료가 수집되었다(실시예 12). 상기 혈장 시료는 상기에서 설명된 바와 같이 분석되었고, 24h 혈장 농도는 도 15c에 나타낸다. IV 주사 후 24시간에 노출 (도 15c)은 PK 연구에서 관찰된 노출에 등가이며 (도 15a,b), 테스트된 상기 CD3-CD19 이중-특이적 변이체는 IgG1-유사 PK임이 확인된다.

[0398] **실시예 16: 인간화된 NSG 마우스에서 생체내 인간 B-ALL 이중이식편 모델에서 이중-특이적 이중이량체 변이체의 효과**

[0399] 인간화된 (CD34+) NSG 마우스 (E:T ~ 1:5)에서 생체내 인간 B-ALL 이중이식편 모델에서 예시적인 변이체, v6754의 효과가 평가되었다. 이 모델에서 자가 B-세포들의 고갈 (도 16), T-세포들의 활성화 및 재분포 (도 17), 그리고 사이토킨 방출 (도18)시키는 v6754의 능력은 하기에서 설명된 바와 같이 측정되었다.

[0400] 인간화된 (CD34+) NSG 마우스는 Jackson laboratory에서 구입하였다. 2 주령의 NSG (NOD scid 감마, NOD.Cg-*Prkdc*^{scid} *Il2rg*^{tm1Wjl}/SzJ) 마우스에게 인간 태아 간에서 얻은 인간 (CD34+) 조혈 줄기 세포 HSC들이 주사되었다. 인간화된 (CD34+) NSG 마우스는 12주 안에 인간 T 세포 및 B 세포 계통을 발생시킨다. 인간화된 (CD34+) NSG 마우스에서 평균 B 세포에 대한 T 세포의 비율은 ~ 1:5이었다. v6754는 단일 투여분량 3mg/kg으로 IV 주사되었다.

[0401] 인간화된 NSG 마우스에서 생체내 효과: 이중-특이적 항원-결합 구조체들의 생체내 세포독성은 다음과 같이 테스트되었다. 간략하게 설명하자면, 인간화된 (hCD34+) NSG 마우스에게 1일차 시점에 1 IV 볼루스의 v6754, 3 mg/kg가 주사되었고, 말초 혈액, 골수 및 비장내 자가 순환 B 및 T 세포 수 그리고 인간 사이토킨 수준이 주사 후 4-6 h 및 2일과 5일차에 측정되었다. T 세포 및 B 세포 집단은 인간 CD45, CD20, CD4, CD8 및 CD69에 대한 라벨링 후 FACS에 의해 분석되었다. 인간 사이토킨 IFN γ , TNF α , IL2, IL6, IL10이 측정되었다. 말초 혈액, 골수 및 비장내 자가조직 B 세포 소모는 FACS에 의해 감시되었다. 말초 혈액내 B 및 T 세포 집단은 1일차 주사전 2주시점에서 분석된 수준으로 정상화되었다.

[0402] 자가조직 B 세포 소모 :자가 B 세포들의 소모에 있어서 v6754의 효과를 나타내는 결과는 도 16에 나타낸다. 표 12는 처리된 인간화된 NSG 마우스에서 평균 림프구 집단을 보여준다. 도 16은 인간화된 NSG 마우스에서 6754의 생체내 효과를 도시한다.

표 12

표 12:

림프구내 huCD45+	huCD45+ 분획물내 huCD19+ B 세포 %	huCD45+ 분획물내 huCD3+ T 세포 %	huCD45+ 분획물내 huCD4+ T 세포 %	huCD45+ 분획물내 huCD8+ T 세포 %
30-50%	60-80%	20-30%	15-20%	5-10%

[0403] 도 16에서 나타낸 바와 같이, v6754의 단일 IV 투여분량 (3 mg/kg) 제공 후, 1:5의 낮은 E:T 비율을 가진 인간화된 NSG 마우스의 말초 혈액, 골수 및 비장에서 투여 후 5일 시점에서 B 세포들이 관찰되지 않았다.

[0405] 자가 T 세포들의 생체내 활성화 및 재분포 역동학: 인간화된 (CD34+) NSG 마우스 (E:T ~1:5)에서 자가 T 세포들의 v6754-중재된 생체내 활성화 및 재분포 역동학의 평가는 상기에서 설명된 바와 같이 실행되었다.

[0406] 이들 결과는 도 17에 나타낸다. 생체내 자가 B 세포들을 완전하게 고갈시키는 v6754의 투여분량(도 16)에서, 자가 T 세포들은 4시간 후 CD69+ 착색에 의해 측정되었을 때, 일시적으로 활성화되었다. 말초 T 세포 카운트는 감소되어 v6754의 주사 후 몇 시간 이내에 최하점에 도달되며, <5 일 후 기저수준으로 회복되었다. T 세포 활성화 및 감소된 혈장 카운트 프로파일은 블리나투모마브의 공개된 발견과 유사하였지만 (Klinger et al. Blood 119(28): 6226-33 (2010) 참고), 효과는 더 평범하여, 이중-특이적 항원-결합 구조체들은 블리나투모마브와 비

교하여 '적절한' 수준의 T 세포 활성화와 함께 최대 B 세포 소모를 증대할 수 있음이 암시된다. CD3-CD19 하이브리드 및 이중 scFv 이중이량체 Fc 포맷은 이들의 특이적 기하학 및 T 세포 관여(engagement)로 결과된 성질, 시냅스 형성 및 역동학으로 인하여 더욱 조절된 T 세포 활성화를 허용한다.

[0407]

인간화된 NSG 마우스에서 생체내 사이토킨 방출 : 상기에서 나타낸 바와 같이, 인간 사이토킨 IFN γ , TNF α , IL2, IL6, IL10이 측정되었다. 이들 결과는 도 18에 나타내며, 이는 v6754가 3 mg/kg IV 단일 주사 후 인간화된 NSG 마우스에서 사이토킨 방출을 유도한다는 것을 나타낸다. 사이토킨 방출은 일시적이며 첫 몇시간 이내에 절정에 이르렀다. 3 mg/kg 투여분량에서 피크 수준은 공개된 임상 사이토킨 수준 이하였다. v6754는 3 mg/kg IV 단일 주사 후 보통의 그리고 일시적 사이토킨 방출을 유도하였다. 사이토킨 방출 패턴은 블리나투모마브의 공개된 발견과 유사하였지만 (Klinger (2010), 위, 참고), 효과는 더 평범하여, 이중-특이적 항원-결합 구조체들은 B 세포 최대 소모를 위한 '적절한' 수준에서 T 세포들을 활성화시킬 수 있음을 다시 한번 암시한다.

[0408]

실시예 17: 인간 및 시노물구스 원숭이에 대한 교차 종 결합 활성과 이중특이적 CD3-CD19 결합 구조체의 시험관 내 그리고 생체의 특징

[0409]

CD19-CD3 하이브리드 이중이량체 Fc 변이체 5851 (실시예 2 및 3에서 설명된 클로닝 및 작제)은 인간 및 시노물구스 원숭이 CD19 및 CD3에 결합하는 것으로 공지된 공지의 가변 도메인들로부터 구축되었다. V5851은 실시예 3-5에서 설명된 바와 같이 발현되었고, 정제되었고, LC/MS 및 전체 세포 FACS 결합에 의해 특징화되었다. 정제된 v5851은 실시예 11에서 설명된 바와 같이, 인간 일차 혈액 배양물에서 생체의 활성화에 대하여 추가 분석되었다.

[0410]

도 19는 이중 scFv 이중이량체 Fc 변이체 v875와 비교하여 IL2 항원처리 후 인간 전혈에서 자가 B 세포 농축에 있어서 중간 교차 반응성 v5851 구조체들의 세포독성 효과를 보여준다. 이 분석에서 이들 변이체는 모두 0.1 nM에서 CD20+ B 세포들을 최대로 고갈시킬 수 있었다.

[0411]

이 분석에서 항-CD3과 항-CD19 가변 도메인들에서 차이 그리고 이중 scFv 이중이량체 Fc 대(vs) 하이브리드 이중이량체 Fc 변이체 간에 결합 도메인들의 기하학적 차이에도 불구하고, 이중 scFv 이중이량체 Fc 변이체 v875와 중간 교차 반응성 하이브리드 이중이량체 Fc 변이체 v5851은 0.1nM의 최저 측정 농도에서 인간 일차 혈액 배양물 안에서 필적가능한 생체의 효과를 나타낸다는 것을 보여준다.

[0412]

추가적인 표들

표 XX: 예시적인 항-CD3-CD19 또는 항 CD3-CD20 항원-결합 구조체들의 변이체 번호 그리고 중쇄 (H1 및 H2)와, 해당되는 경우, 경쇄 (L1 및 L2)의 클론 이름.

클론의 핵산 및 폴리펩티드 서열은 표 YY 를 참고한다.

변이체 번호	H1 (클론)	H2 (클론)	L1 (클론)	L2 (클론)
873	1064	1065	n/a	n/a
875	1064	1067	n/a	n/a
1661	2183	2176	n/a	n/a
1653	1842	2167	n/a	n/a
5850	3320	2317	2325	n/a
5851	3320	2307	2312	n/a
5852	2304	3322	2309	n/a
6325	2304	3916	2309	n/a
1813	2313	2317	2325	2325
1821	2303	1342	1335	1335
1823	2303	2316	2323	2323
1853	2304	2175	2309	n/a
6754	5239	2185	2309	n/a
10151	5239	6691	2309	n/a
6750	5241	5238	2310	n/a
6751	5242	2176	2310	n/a
6475	2305	2171	2310	n/a
6749	5242	2177	2310	n/a
10152	5242	6689	2310	n/a
10153	5242	6690	2310	n/a
6518	2304	2305	2309	2310
6476	2305	2170	2310	n/a

[0413]

표 YY1: 표 XX에서 설명된 클론의 핵산 서열들.

서열 번호 :	클론	설명 (De sc)	핵산 (코딩) 서열
1.	2176	전장 (Fu 11)	CAGATCGTCTGACACAGAGCCAGCTATCATGTTCAGCAAGCCCGCGAGAAAGTCACAATGACTTGCTCAG CCAGCTCCCTCTGTGAGCTACATGAAGTGGTATCAGCAGAAAGCGGAACCTCCCCAAGAGATGGATCTACGA CACATCCAAGCTGGCCTCTGGAGTGCCTGTCTCACTTCAGGGGCGAGCGCTCTGGGACCAGTTATTCAGTGACA ATTTCCGGCATGGAGGCCGAAGATGCCGCTACCTACTATTGCCAGAGTGGAGTTCAAAACCAATTCACCTTTTG GATCTGGCACCAGCTGGAATTAATGGCGAGGAGGCTCCGAGGAGGAGGTTCTGGAGGAGGAGGAGTCA GGTGACAGCTCAGCAGTCCGGAGCAGAGCTGGTTCGACCAGGAGCTAGTGTGAAAATGTCTGTAAAGCAGC GGCTACACCTTCAACGGTATACCATGTCATTTGGTGAAACAGAGACCCGGGACGGGACTGGAATGGATCGGGT ACATTAATCTAGCCGAGGATACACAACTACAACAGAAAGTTTAAAGACAAGGCCACTCTGACCAAGATAA GAGCTCCTCTACCGCTTATATGCAGCTGAGTTCACTGACATCTGAGGACAGTGCAGTGTACTATTGCGCCAGG TACTATGACGATCACTACTGTCTGGATTATTGGGGCCAGGGGACTACCTGACAGTGAGCTCCGACGCCGAAC CTAAATCTAGTGACAGACTCATACCTGCCCCCTTGTCCAGCAGCAGAGGCTGACAGGAGGACCTTCCGTGTT CCTGTTTCCACCAAAACCAAGGATACCTCTGATGATCTCCCGACACCTGAAGTCACTTTCGTGGTCTGAGC GTGTCTCAAGAGGACCCCGAAGTCAAGTTTAACTGGTACGTGGAGCGCTCGAGGTGCATAATGCCAAAACCA AGCCACAGGAGGAGACAGTACAACTCCACATATCGCGTCTGTCTGTCTGACTGTCTGACACAGGATTGGCT GAAACGGCAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAACAGGCACTGCTGCCCAATCGAGAAGACAATAGCAAA GCAAGGGGAGCGCCGAGAACCTCAGGTCTACGTGCTGCTCCATCTGGGACGAGCTGACTAAAAACAGG TCAGTCTGCTGTCTGCTGAAGGGCTTCTATCCAAAGCATATTTGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGGACGCC CGAAACAAATTAAGTACTGCTGGCCCTGTCTGAGCTCAGATGGAGCTTCTTTCTGTATAGTAACTGACG GTGGACAAGTCAAGTGGCAGCAGGGAACGCTTTAGTCTGTTCCGTGATGATGAGGCCCTGCACAAATCAT ACACCCAGAAATCTCTGAGTCTGTACCCGGCAAG
2.	2176	VL	CAGATCGTCTGACACAGAGCCAGCTATCATGTTCAGCAAGCCCGCGAGAAAGTCACAATGACTTGCTCAG CCAGCTCCCTCTGTGAGCTACATGAAGTGGTATCAGCAGAAAGCGGAACCTCCCCAAGAGATGGATCTACGA CACATCCAAGCTGGCCTCTGGAGTGCCTGTCTCACTTCAGGGGCGAGCGCTCTGGGACCAGTTATTCAGTGACA ATTTCCGGCATGGAGGCCGAAGATGCCGCTACCTACTATTGCCAGAGTGGAGTTCAAAACCAATTCACCTTTTG GATCTGGCACCAGCTGGAATTAAT
3.	2176	VH	CAGGTGACGCTGCAGCAGTCCGAGCAGAGCTGGCTCGACACAGGAGCTACTGTGAAAATGTCTGTAAAGCA GCGGCTACACCTTCAACAGGTATACCATGCAITGGGTGAACAGAGACCCGGGACGAGCTGGAATGGATCGG GTACATTAATCTTAGCCGAGGATACACAACTACAACAGAAAGTTTAAAGACAAGGCCACTGACCAAGAT AAGAGCTCTCTTACCGCTTATATGCAGCTGAGTTCACTGACATCTGAGGACAGTGCGAGTGTACTATTGCGCCA GGTACTATGACGATCACTACTGTCTGGATTATTGGGGCCAGGGGACTACCTGACAGTGGAGTCC
4.	2176	CH2	GCACACAGAGGCTGCAGGAGGACCTTCCGTGTTCTGTGTTTCCACCAAAACCAAGGATACCTCTGATGATCTCCC GGACACCTGAAGTCACTTTCGTGCTGTGAGCGTGTCTCACAGGAGCCCGAAGTCAAGTTTAACTGGTACGT GGACGGCTCGAGGTGCTAATGCCAAAACCAAGCCCGAGGAGGACAGTCAACTCCACATATCGCGTCTGT TCTGTCTGACTGTGTGTCACAGGATTTGGCTGAACGGCAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAACAGGAC TGCTGCCCAATCGAGAAGACATTAAGCAAGCAAG
5.	2176	CH3	GGGACGCCCCGAGAACCTCAGGTCTACGTGCTGCTCCATCTCGGGACGAGCTGACTAAAAACAGGTCAGTC TGCTGTGTCTGTGGAAGGGCTTCTATCCAAAGCATATTGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGGACGCCGAAAA CAATTAACCTGACTTGGCCCTTGTCTGAGCTCAGATGGGAGCTTCTTCTGTATAGTAAATGACCGTGGAC AAGTCAAGGTGGCAGCAGGGAACGCTTTAGTGTGTTCCGTGATGATGAGGCCCTGCACAAATCATTAACCC AGAAATCTCTGAGTCTGTACCCGGC
6.	2304	전장 (Fu 11)	CAGGTCCAGCTGGTGACAGCGGAGGAGTGGTCCAGCCAGGACGGTCTCTGAGACTGAGTTGCAAGGCAT CAGGGTACACTTTTCAACCGATATACCATGCACTGGGTGCGGACGACACAGGGAAGGACTGGAATGGATCGG GTACATTAACCTTCCAGGGGATACACAACTATAATCAGAAGGTGAAAGACAGGTTCACTATCAGCCGCGAT AATCTCCAAAGATACCGCTTTTCTGCAGATGGACTCTCTGCGCCCGAGGATACAGGCGTGTATTCTGCGCAC GATCTATGACGATCACTACTGTCTGGAATATTGGGGCCAGGGGACTCCAGTCAAGTGGAGTCCGCTCTAC TAAGGACCGCAGTGTGTTTCCATGGCTCCCTCTAGTAAATCCACATCTGGAGGAACTGAGCTCTGGAGTGC CTGGTGAAGGATTACTTCCAGAGCCCGTCAACGTGAGTTGGAACCTCAGGAGCTCTGACTAGCGCGTCCATA CCTTTCGCCAGTGTGTCAGTCAAGCGGCTGTACAGCTGTCTCTGTGGTCAAGTGCCTAGTCTCAAGCCT GGGAACACAGACTATATCTGCAAGCTGAATCACAAGCTTCTAATACTAAAGTGCACAGAAAGTGGAAACCA AAGAGTTGTGATAAAACCATACATGCCACCTTGTCTCTGACACAGAGCTGTGGAGGACCAAGCGTGTCTCC TGTTTCCACCCCAAGCTAAAGACACCTGATGATTAGCCGAGCCCTGAAGTCAATGTGTGTGTGTGAGCGT GAGCCACGAGGACCCCGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAGTGGCTCGAGGTGCATTAATGCCAAGACAAAA CCTAGAGAGGACAGTACAAATTAACCTATAGGGTCTGTGAGCGTCTCTGACAGTGTGACACAGGACTGGCTGA ACGGGAAGGAGTATAAGTGCAGAAAGTGTCCAAATAGGCACCTGCCGCCCTATCGAGAAAAACCAATTTCTAAGGC AAAAGGCCAGCTAGGGAACACAGGTCTACGTGTATCTTCAAGCCGCGACGAGCTGACAAAGAACAGGCTC TCCCTGACTTGTCTGGTGAAGGATTATTACCAAGTGATATTGCTGTGGAGTGGGAATCAAAATGGCCAGCCCG AAAACAATTAAGACCAACCCCTGTGTGGACAGCGATGGCTCTTCCGCTTGGTCTCCAAGCTGACTGT GGATAAATCTAGATGGCAGCAGGGGAACGCTTTAGTGTGTTGAGTGATGATGAGGCTCTGCACAAATCATTA ACCCAGAAAGCTGTCTCTGCTCCCGGCAAA
7.	2304	VH	CAGGTCCAGCTGGTGACAGCGGAGGAGTGGTCCAGCCAGGACGGTCTCTGAGACTGAGTTGCAAGGCAT CAGGGTACACTTTTCAACCGATATACCATGCACTGGGTGCGGACGACACAGGGAAGGACTGGAATGGATCGG GTACATTAACCTTCCAGGGGATACACAACTATAATCAGAAGGTGAAAGACAGGTTCACTATCAGCCGCGAT AATCTCCAAAGATACCGCTTTTCTGCAGATGGACTCTCTGCGCCCGAGGATACAGGCGTGTATTCTGCGCAC GATCTATGACGATCACTACTGTCTGGAATATTGGGGCCAGGGGACTCCAGTCAAGTGGAGTCCGCTCTAC TAAGGACCGCAGTGTGTTTCCATGGCTCCCTCTAGTAAATCCACATCTGGAGGAACTGAGCTCTGGAGTGC CTGGTGAAGGATTACTTCCAGAGCCCGTCAACGTGAGTTGGAACCTCAGGAGCTCTGACTAGCGCGTCCATA CCTTTCGCCAGTGTGTCAGTCAAGCGGCTGTACAGCTGTCTCTGTGGTCAAGTGCCTAGTCTCAAGCCT GGGAACACAGACTATATCTGCAAGCTGAATCACAAGCTTCTAATACTAAAGTGCACAGAAAGTGGAAACCA AAGAGTTGTGATAAAACCATACATGCCACCTTGTCTCTGACACAGAGCTGTGGAGGACCAAGCGTGTCTCC TGTTTCCACCCCAAGCTAAAGACACCTGATGATTAGCCGAGCCCTGAAGTCAATGTGTGTGTGTGAGCGT GAGCCACGAGGACCCCGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAGTGGCTCGAGGTGCATTAATGCCAAGACAAAA CCTAGAGAGGACAGTACAAATTAACCTATAGGGTCTGTGAGCGTCTCTGACAGTGTGACACAGGACTGGCTGA ACGGGAAGGAGTATAAGTGCAGAAAGTGTCCAAATAGGCACCTGCCGCCCTATCGAGAAAAACCAATTTCTAAGGC AAAAGGCCAGCTAGGGAACACAGGTCTACGTGTATCTTCAAGCCGCGACGAGCTGACAAAGAACAGGCTC TCCCTGACTTGTCTGGTGAAGGATTATTACCAAGTGATATTGCTGTGGAGTGGGAATCAAAATGGCCAGCCCG AAAACAATTAAGACCAACCCCTGTGTGGACAGCGATGGCTCTTCCGCTTGGTCTCCAAGCTGACTGT GGATAAATCTAGATGGCAGCAGGGGAACGCTTTAGTGTGTTGAGTGATGATGAGGCTCTGCACAAATCATTA ACCCAGAAAGCTGTCTCTGCTCCCGGCAAA
8.	2304	CH1	GCCTCTACTAAGGACCCAGTGTGTTTCCACTGGCTCCCTCTAGTAAATCCACATCTGGAGGAACTGCGAGCTC TGGGATGCTGTGGAAGGATTACTTCCAGAGCCCGTACCGTGAGTTGGAACCTCAGGAGCTCTGACTAGCGG CGTCCATACCTTTCCCGAGTGTGCGTCAAGCGGGCTGTACAGCCTGTCTCTGTGGTCAAGTGCCTAGT TCAAGCTTGGGAACACAGACTTATATCTGCAAGCTGAATCACAAGCTTCTAATACTAAAGTGCACAGAAAG TG

[0414]

9.	2304	CH2	GCACCCAGAGCTGCTGGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACCCCTGATGATTAGCCG GGACCCCTGAAGTACATGTGTGGTCTGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAAGTCAAGTTCACTGGTACGT GGATGGCCCTGAGGTGCATAATGCCAAGCAAAACCTAGAGAGGAAACAGTACAATTCACACCTATAGGGTCTGT AGCCTCCTGTACAGTCTGACACGAGCTGGCTGAACGGGAAGAGTATAAGTGCAAGTGTCCAATAAGGCAC TGCCCGCCCTATCGAAGAAACCATTTCTAAGGCAAAA
10.	2304	CH3	GGCCAGCCTAGGGAACACAGGTCTACGTGTATCTTCAAGCCGCGACGAGCTGACAAAGAACAGGTCTCC TGACTTGTCTGGTGAAGGATTTTACCCAAGTGATATTGCTGTGAGTGGGAATCAATGGCCAGCCCGAAAA CAATTATAGAGCACACCCCTCTGTCTGGACAGCGATGGCTCTTCGCCCTGGTCTCAAGCTGACTGTGGAT AAATCTAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTTAGTTGTTTCAGTGATGCATGAGGCTCTGCACAATCATTACACCC AGAAGAGCCTGCTCCCTGTCTCCCGC
11.	2307	전장 (Fu 11)	GAGGTCCAGCTGGTGAATCCGAGGAGGACTGGTGAAGCCAGGAGGAGTCTGAAACTGTCTATGCGCCGCTA GCGGCTATACCTTACATCTTACGTATGCACTGGGTGAGGACAGGACCTGGCAAGGAGCTGGAATGGATCGG ATATATTAACCCATACAAATGACGGCACTAAGTATAACGAGAAATTTCAAGGCGAGGTGACCATCAGCTCCGAT AAGAGCATTTCACAGCTTACATGGAGCTGTCTAGTCTGAGGAGCGAAGACACCCCATGTACTATTGCGCTC GGGGGACCTACTATTACGGAACAAGAGTGTTCGATTATTGGGGACAGGGCACCTGGTCAAGTGTCAAGCGC TTCCACAAAGGGCCTTCTGTGTTTCCACTGGCACCTCTCTTAAATCTACTAGTGGAGGACCCGACGCTCTG GGATGTCTGGTGAAGGACTACTTCCAGAGCCCGTCAAGTGTATGGAACAGCGCGCACTGACTAGCGGGG TCCATACCTTTCTGCGCTGTGAGAGTTTACGGCTGTATAGCTGAGCTCCGTGGTCAAGTGTCCATCTAG TTCACTGGGGGACTCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGCCATCCAATACTAAAGTCGACAAGAAAGTG GAACCCAAAGTCTTGTGATAAAACACATACTTGCCACCTTGTCTGCAACAGAGCTGTCTGGGAGGACCATCG TGTTCTGTGTTTCCACCCAAAGCTTAAAGATACTCTGATGATTAGTGCACACAGAGAGTACTTGCCTGGTCTG GGAGCTGAGGACGAGGACCCCGAAGTCAAGTCACTGGTACGTGGACGCGCTGAGGTGCATTAATGCCAAG ACCAAAACCCAGGAGGAAACAGTATAATAGTACATACAGAGTCTGTCACTGCTGACCGTCTGACACAGGATT GGCTGACCGGCAAGGAGTCAAGTGCAAAAGTCCCAATAAGGCTCTGCGCCGACCTATCGAGAAAACCATTTT TAAGGCAAAAGGCGAGCTCTGAGAACCAAGGCTATGTGCTGCTTCCATCAGGGGATGAGTGCACAAAGAAC CAGGTGAGCTGCTGTGTCTGGTGAAGGGTTTACCCCTTGACATCGCTGGAGTGGGAAAGTAAATGGAC AGCTTGAAAAACAATTATCTGACTTGGCCCTGTGTCTGAGCTCCGATGGATCTTTCTTTCTGTACAGCAAGCT GACCTGGGCAAAATCCGATGGCAGCAGGGCAACGTCTTTATGTAGCGTGATGATGAGGCCCTGCACAAT CAATTACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGTCCCGCAAA
12.	2307	VH	GAGGTCCAGCTGGTGAATCCGAGGAGGACTGGTGAAGCCAGGAGGAGTCTGAAACTGTCTATGCGCCGCTA GCGGCTATACCTTACATCTTACGTATGCACTGGGTGAGGACGACCTTGGCAAGGAGCTGGAATGGATCGG ATATATTAACCCATACAAATGACGGCACTAAGTATAACGAGAAATTTCAAGGCGAGGTGACCATCAGCTCCGAT AAGAGCATTTCACAGCTTACATGAGCTGTCTAGTCTGAGGAGGAAAGACACCCCATGTACTATTGCGCTC GGGGGACCTACTATTACGGAACAAGAGTGTTCGATTATTGGGACGAGGACCCCTGGTCAAGTGTCAAGC TG
13.	2307	CH1	GCTTCCACAAAGGGGCTTCTGTGTTTCCACTGGCACCCCTCTCTAAATCTACTAGTGGAGGACCCGACGCT TGGGATGTCTGGTGAAGGACTACTTCCAGAGCCCGTCAAGTGTCTGGAACAGCGCGCACTGACTAGCGG GGTCCATACCTTTCTGCGCTGTGACAGGTTCAAGGCTGTATAGCTGAGCTCCGTGGTGCAGTGGCATCT AGTTCACTGGGAGCTCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGCCATCCAATACTAAAGTGCACAAAGAG TG
14.	2307	CH2	GCACCCAGAGCTGCTGGGAGGACCATCCGTGTTCTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGATACCTCTGATGATTAGTC GCACACCAAGAGTACTTGGTGGTCTGGGACGTGAGCCACGAGGACCCCGAAGTCAAGTTCACTGGTACGT GGACCGGCTCGAGGTGCATAATGCCAAGACCAAAACCCAGGAGGAAACAGTATAATAGTACATACAGAGTCTGT TCAGTGTGACCGCTCTGACCAAGGATTGGCTGAACGGGCAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAATAAGGCTC TGCCCGACCTATCGAAGAAACCATTTCTAAGGCAAAA
15.	2307	CH3	GGGAGCCTCGAAGAACACAGGTCTATGTGCTGCTCCATCAGGGATGAGCTGACAAAGAACAGGTGACGC TGCTGTGTCTGGTGAAGGGTTTACCCCTCTGACATCGCTGTGGAGTGGGAAAGTAAATGGACAGCTGAAAA CAATTATCTGACTTGGCCCTCTGTCTGGAATCCGATGGATCTTTCTTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGAC AAATCCCGATGGCAGGAGGCAACGTCTTTCTATGTAGCTGATGATGAGGCCCTGCACAATCATTAACCC AGAAGTCCCTGTCTCTGAGTCCCGC
16.	2309	전장 (Fu 11)	GATATTTCAGATGACCCAGAGCCCAAGCTCCCTGAGTGCCTCAGTGGGCGACCGAGTCAACATCAGATGCTCG CTTCTAGTTTCACTGTCTTACATGAACCTGGTATCAGCAGACTCCAGGGAAGGACCCCAACCGTGGATCTACGA TACCTCAAGCTGGCCAGCGAGTGCCTCCAGATTCAAGCGCTCCGGGTCTGGAACAGACTATACCTTTTACCC ATCAGCTCCCTGCAGCTGAGGATATTGCTACTTACTATTGCCAGCAGTGGTCTAGTAAATCCATTCACTTTTG GCCAGGGGACCAAGCTCAGATCAACAGGACTGTGGCGCTCCAGCGTCTTCAATTTTCCCTTACGACGAG GCAAGCTGAAATCTGGCAGAGCAGTGTGTCTGTCTGTAACAATTTCTACCTCTGCGAAGCAAGGTGACAG TGGAAAGTGCATAACGCTCAGAGTGGCAACAGCCAGGAGGCTGACAGAACAGGACTCCAGGATTTCTA CTTATAGTCTGTCAAGCACCTGACACTGTCCAAAGCTGACTACGAGAAGCAACAAGTGTATGATGCGAAGT CACCCATCAGGAGCTGTCTCTCTGCTGCAAAAATCTTTTAAAGAGCGGAATGT
17.	2309	VL	GATATTTCAGATGACCCAGAGCCCAAGCTCCCTGAGTGCCTCAGTGGGCGACCGAGTCAACATCAGATGCTCG CTTCTAGTTTCACTGTCTTACATGAACCTGGTATCAGCAGACTCCAGGGAAGGACCCCAACCGTGGATCTACGA TACCTCAAGCTGGCCAGCGAGTGCCTCCAGATTCAAGCGCTCCGGGTCTGGAACAGACTATACCTTTTACCC ATCAGCTCCCTGCAGCTGAGGATATTGCTACTTACTATTGCCAGCAGTGGTCTAGTAAATCCATTCACTTTTG GCCAGGGGACCAAGCTGCAGATCACA
18.	2309	CL	AGGACTGTGGCCGCTCCCGAGCTCTTCAATTTTCCCCCTAGCGCAGGACGCTGAAATCTGGCAGAGCAGTG TGGTCTGTCTGTGTAACAATTTCTACCTCGCGAAGCAAGGTGCAAGTGGAAAGTGCATAACGCCCTGCAGAG TGGCAACAGCAGGAGAGCGTGCAGAACAGGACTCCAAGGATTCTACTTATAGTCTGTCAAGCACCTTGACA CTGTCCAAAGCTGACTACGAGAAGCAAAAGTGTATGATGCGAAGTCAACCATCAGGAGCTGTCTCTCTG TGACAAAATCTTTTACAGAGGCGAATGT
19.	2310	전장 (Fu 11)	GATATTTCAGCTGACTCAGTCAACCGCTAGCTGGCAGTGAAGTCTGGGCCAGAGGCGCCACCATCAGCTGCAAG CTTCCAGAGCGTCTGACTACGATGGCGACAGCTACCTGAAGTGGTATCAGCAGATCCCTGGGCGAGCCCTTAA ACTGTCTGATCTACGACGCTCTAATCTGGTGAAGTGGCATCCCCACGCTTCTCCGGCTCTGGAGTGGAACT GATTTTACCTTGAACATTCAACCCGTGGAGAGGTGCGACGCGCTACATACCATTTGCCAGCAGTCCACAGAGG ACCCCTGAGCTTTTGGCGGGGGAACCAAGCTGGAATCAACCGGACAGTGGCAGGCCCATCCGTCTTCAATTT TCTTCCATCTGACGAGCAGTGAATCAGGAGCTGTAGCGTGGTCTGTCTGCTGTAACAATTTTACCCAAGA GAGCAAAAGTGCAGTGGAAAGTGCATAACGCCCTGCACTCCGAAATTTCTCAGGAGAGTGTGACAGAACAGG ATTCAAGGACAGCACTTTATCCCTGAGCTCCACCTGACACTGTCCAAAGCTGATTACGAGAAGCAAAAGT

			GTATGCTGCGAAGTCAACCATCAGGACTGTCTAGTCCCGTGACAAAGTCTTTCAATCGAGGCGAATGT
20.	2310	VL	GATATTACAGTCTGACTCAGTCAACCCGCTAGCCTGGCAGTGAATCTGGCCAGAGGGCCACCATCAGTCTGAAGG CTTCACAGAGCGTGCAGTACGATGGCGACAGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGATCCCTGGGCGAGCCCTAA ACTGCTGATCTACGAGCGCTCTAATCTGGTGAAGTGGCATCCCCCAGCGCTTCCGGCTCTGGGAGTGAAGT GATTTTACCCCTGAACATTCACCCCGTGGAGAGGTGACGCGCTACATACCATTGCCAGCAGTCCACAGAGG ACCCCTGGACTTTCCGGCGGGGAACCAAGCTGGAATCAAA
21.	2310	CL	CGGACAGTGGCAGCCCCATCCGCTTCAITTTTCTCCTCATCTGACGAGCAGCTGAAATCAGGAGCTGCTAGCG TGGTCTGTCTGCTGAACAAATTTTACCCCAAGAGAAGCAAAGGTGCAAGTGGAAAGTGCATTAACGCCCTGAGTC CGGAAATTTCTCAGGAGAGTGTGACAGAACAGGATTCAAAGGACAGCACTTATTCCTGAGCTCCACCTGACA CTGTCCAAAGCTGATTACGAGAAGCACAAAGTGTATGCATGCGAAGTCAACCATCAGGAGCTGTCTAGTCCCG TGACAAAGTCTTTCAATCGAGGCGAATGT
22.	2183	전장 (Fu 11)	GATATTACAGTGCACAGAGTCTGCATCACTGGCTGTGAGCCTGGGACAGCGAGCAACTATCTCTGCAAG CCAGTCACTCAGTGGACTATGATGGCGACTCCTATCTGAACTGGTACAGCAGATCCCAGGGCAGCCCCCTAA GCTGCTGATCTACGACGCTCAAATCTGGTGAAGCGGCACTCCACACAGATTACGCGGAGCGGCTCTGGGACT GATTTTACCCCTGAACATTCAACCACTGAGAGGTGGAAGCGGCTACCTACCATTTGCCAGCAGTCTACCGAGG ACCCCTGGACATTCGGCGGGGAACATACTGGAATCAAGGGAGGAGGAGGAGTGGCGGAGGAGGCTCAGG AGGAGGAGGAAGCCAGGTGCAGTGCAGCAGAGCGGAGCAGAGTGGTCAAGCAGGAAGCTCCGTGAAATTT TCTCTGAAGGCTTTCTGGCTATGCATTTTCTAGTTACTGGATGAATTTGGGTGAAGCAGAGGCGAGGACAGGCCC TGGAATGGATCGGGCAGATTGGCCCGGGGATGGAGACACCAACTATAATGGAAGTTCAAAGGCAAGGCCAC ACTGACTCTGACGAGTCAAGCTGCACAGCCTATATGCAGCTGTCTAGTCTGGCAGCGAGGATTCGCGCTG TACTTTTGGCTCGGAGAGAAACCAACTGTGGCAGGTACTATTACGCTATGGACTACTGGGGCAGGGGA CCACAGTCAACCGTGTCAAGCGAGCGGCAACCAAACTCTCTGATAAGACCCACACATGCCCTCCATGTCCAGC TCTGTAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTCTGTCTTCCCTTAAACCTAAGGACACAGTATGATCTCTCGG ACACCCGAAGTCACTTGTGTGTGTGAGCGTGAGCCAGGAGGAGCTGAACTCAAATTTCACTGGTACGTGG ATGGCTGCAGGTGCATAATGCCAAACTAAGCCTAGGAGGAGACAGTATAACTCCACTTACCGCTGTGTGTC TGCTCTGACGCTGTGCATCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAGTCAAAATGCAAGGTGAGCAACAGGCACTG CCAGCCCCCATCGAGAAGACAAATTTCAAAGCAAAGGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTCTATGTGTACCCAC CCAGCCGGGACGAGCTGCAAAAACCAAGGTCTCCCTGACATGTCTGGTGAAGGATTTTATCCTTTCTGATAT TGCCGTGAGGTGGGAAGTAATGGCCAGCCAGAAAACAAATTACAAGACTACCCCTCAGCTGTGATTCTGAC GAGGTCTTCTGCTGTGTCAGTAACTGACTGTGATTAAGTCAAGTGGCAGCAGGGAAGCTCTTATGTTGT GATGATGACAGGCACTGCAACAATCACTACCCAGAAAAGCTGTCCCTGTCCCGGCAAG
23.	2183	VL	GATATTACAGTGCACAGAGTCTGCATCACTGGCTGTGAGCCTGGGACAGCGAGCAACTATCTCTGCAAG CCAGTCACTCAGTGGACTATGATGGCGACTCCTATCTGAACTGGTACAGCAGATCCCAGGGCAGCCCCCTAA GCTGCTGATCTACGACGCTCAAATCTGGTGAAGCGGCACTCCACACAGATTACGCGGAGCGGCTCTGGGACT GATTTTACCCCTGAACATTCAACCACTGAGAGGTGGAGCGGCTACCTACCATTTGCCAGCAGTCTACCGAGG ACCCCTGGACTTTCCGGCGGGGAACATACTGGAATCAAG
24.	2183	VH	CAGGTGACGCTGCAGCAGAGCGGAGCAGAGTGGTGCAGACAGGAAGCTCCGTGAAATTTTCTGTAAGGCTT CTGGCTATGCAATTTTCTAGTTACTGGATGAATTTGGGTGAAGCAGAGGCCAGGACAGGCTGGAATGGATCGG GCAGATTTGGCCCGGGGATGGAGACACCAACTATAATGGAAGTTCAAAGGCAAGGCCACACTGACTGTCTGAC TGCTCAAGCTCCACAGCCTATATGCAGCTGTCTAGTCTGGCAAGCGAGGATTCGCGCTGTACTTTTGGCTC GGAGAGAAACCAACTGTGGGCAGGTACTATTACGCTATGGACTACTTGGGCCAGGGGACACAGTCAACGCT GTCAAGC
25.	2183	CH2	GCTCCTGAGGCTGCAGAGGAGCAAGCGTGTCTCTGTTTCCCTTAAACCTAAGGACACACTGATGATCTCTC GACACCCGAAAGTCACTTGTGTGTGTGAGCGTGAGCCAGAGGACCTGAAAGTCAAATTTCACTGGTACGT GGATGGCTCGAGGTGCATAATGCCAAACTAAGCCTAGGAGGAGACAGTATAACTCCACTTACCGCTGTCTG TCTGTCTGACCTGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAGTCAAAATGCAAGGTGAGCAACAGGCA TGCCAGCCCCCATCGAGAAGACAAATTTCAAAGCAAAG
26.	2183	CH3	GGCCAGCCTCGAGAACCAAGGTCTATGTGTATCCACCCAGCCGGGAGGAGTGCACAAAACCAAGGTCTCCC TGACATGTCTGGTGAAGGATTTTATCCTTCTGATATTCGCTGGAGTGGGAAAGTAATGGCCAGCCAGAAAA CAATTAAGAAGTACCCCTCCAGTGTGGATTCTGACGGGAGTTTCGCTCTGGTCACTAACTGACTGTGGAT AAGTCAAGGTGGCAGCAGGGAACGCTTTAGTTGTTCAGTGTGACAGGAGCTGCACAACTATACACCC AGAAAAGCCTGTCCCTGTCTCCCGC
27.	2312	전장 (Fu 11)	GACATTTCTGATGACACAGTCCCTGCACTCTGAGTCTGTCCACAGGCGAGCGGGCTACCTGAGTTGCAGAA GCTCCAAAGGCTGCAGAACGTGAATGGAAACACATACCTGTATTGGTTCCAGCAGAAACAGGCGAGTCTCC CCAGCTGCTGATCTACAGGATGTCAAATCTGAACAGCGAGTGCCTGACCGCTTCAGCGGCTCCGGCTCTGGA ACCGAGTTCAACCTGACAAATTTCTAGTCTGGAGCCGAAGATTTCGCACTCTACTATTGCATGCAGCACTGG AGTATCCTATCACTTTTGGCGCTGGGACAAAGCTGGAGATCAAGGCAACTGTGGCGCTCCATCCGCTTTCAT CTTTCCCTCTTCTGACGAGCAGTGAAGTCCGGCAGAGCCTCTGTGGTCTGTCTGTGTAACAAATTTCTACCCC AGAGAAGCAAAGGTGCAGTGGAAAGTGCATAATGCCCTGCAGAGTGGGAACTCAAGGAGAGCGTGAAC AGGACTCCAAAGATTCTACCTATAGTCTGTCAAGCACTCTGACCTGAGCAAGCTGACTACGAGAAGCACAA AGTGTATGCATGCGAAGTCAACATCAGGGGCTGTCTCTCCCGTGAATAAAGCTTTAATCGGGGAGAGTGT
28.	2312	VL	GACATTTGTGATGACACAGTCCCTGCACTCTGAGTCTGTCCACAGGCGAGCGGGCTACCTGAGTTGCAGAA GCTCCAAAGGCTGCAGAACGTGAATGGAAACACATACCTGTATTGGTTCCAGCAGAAACAGGCGAGTCTCC CCAGCTGTCTGATCTACAGGATGTCAAATCTGAACAGCGAGTGCCTGACCGCTTCAGCGGCTCCGGGTCTGGA ACCGAGTTCAACCTGACAAATTTCTAGTCTGGAGCCGAAGATTTCGCACTCTACTATTGCATGCAGCACTGG AGTATCCTATCACTTTTGGCGCTGGGACAAAGCTGGAGATCAAG
29.	2312	CL	CGAACTGTGGCGCTCCATCCGCTTTCATCTTTCCCTCTTCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTG TGGTCTGTCTGTGAACAAATTTTACCCCAAGAGAAGCAAAGGTGCAGTGGAAAGTGCATAATGCCCTGACAG TGGGAACTCAAGGAGAGCGTGAAGTGAACAGGACTCAAGGATTCTACCTATAGTCTGTCAAGCACTCTGACC CTGAGCAAAGCTGACTACGAGAAGCACAAAGTGTATGCATGCGAAGTCAACATCAGGGGCTGTCTCTCCCG TGACTAAAGCTTTAATCGGGGAGAGTGT
30.	2313	전장 (Fu 11)	CAGGTCCAGCTGGTGAATCCCGAGGAGGAGTGGTCCAGCCTGGAGCATCTCTGAGACTGAGTTGCGCGCTT CAGGCTTCAAGTTTACGGGTACGGAATGCACTGGGTGAGGACAGGCAACAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGCG CGTATCTGTATGACGGCAGCAAGAGTACTATGTGATTTCTGTGAAGGGCAGGTTTCACTTACCGCGCAG AATCCAAAAATCACTGTACCTGCAGATGAATCCCTGAGAGCCGAAGACACCGCTGTGTACTATTGCGCCA GGCAGATGGCTATTGGCACTTCGATCTGTGGGACGAGGAGCCCTGTGTCAAGTGAAGTCCGCTTACAAA

			GGGGCCAGTGTGTTTCCACTGGCTCCCTCTAGTAAATCCACTCTGGAGGAACCGCAGCACTGGGATGTCTG GTGAAGGATTACTTCCAGAGCCCGTACCGTGAGTTGGAACTCAGGGGCTCTGACCTCCGGAGTCCATACAT TTCCAGCAGTGTGTCAGTCAAGCGCGCTGTACAGCCTGTCTCTGGTCTACTGTGCCAGTTCAAGCCCTGGG GACTCAGACCTATATCTGCAACGTGAATCAAGCCATCAAATACCAAGTCGACAAGAAAGTGAACCCAAAG AGCTGTGATATAAACACATACTTGGCCACCTTGTCTGCAACAGAGCTGTCTGGGAGGACCAAGCGTGTCTCTGT TTCCACCCAGGCTTAAGACACTCTGATGATTTCGCGACACCCGAAGTCACTTGGTGTCTGTGACGTGTCT TCACAGGACCCCGAAGTCAAGTTCACTGGTACGTGAGTGGCTGTGAGCTGTCTGCTGACCCAGCACTGCTGACG CGAGAGGAACAGTACAATTCAACATATCGGGTCTGAGCGTCTGACTGTCTGCTGACCCAGCACTGCTGACG GCAAGGATATAAGTGCAGAGTGAATATAAGGCTCTGCCCGCACTTACGAGAAACATTTCTAAGGCTAA AGGGCAGCTCTGCGAACACAGGTCTACGTGTATCTTCCATCTCGAGACGAGCTGACTAAGAACACAGGTCACT CTGACCTGTCTGGTGAAGGGTTTACCCTAGCGATATCGCAGTGGAGTGGGAATCAAATGGACAGCCAGAAA ACAATTATAAGACCACACCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCGCACTGGTCACTAAGCTGACAGTGGAA TAAATCAAGATGGCAGCAGGGCAACGTCTTTAGTTGTTCAGTGATGATGAGGCCCTGCACAACTATTACACT CAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCTGGCAAA
31.	2313	VH	CAGGTCAGCTGGTGGAAATCGGAGGAGGTGGTCCAGCCTGGACGATCTCTGAGACTGAGTTGCGCGCTT CAGGGTTCAAGTTTAGCGGGTACGGAATGCACTGGGTGAGGACAGGACAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGCG CGTGATCTGGTATGACGGCAGCAAGAAGTACTATGTCGATTCTGTGAAGGGCAGGTTACCATTAGCCGCGAC AACTCCAAATAACACTGTACCTGAGATGAATCCCTCGAGAGCCGAGACACCGCTGTGTACTATTGCGCCA GGCAGATGGGCTATTGGCACTTCGATCTGTGGGACGAGGAACCTGGTCACTGAGTGGCTCC
32.	2313	CH1	GCATCTCAAAAGGGGCCAGTGTGTTTCCACTGGCTCCCTCTAGTAAATCCACTCTGGAGGAACCGCAGCAC TGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCAGAGCCCGTACCGTGAGTTGGAACTCAGGGGCTCTGACCTCCGG AGTCCATACATTTCCAGCAGTGTGTCAGTCAAGCGCGCTGTACAGCTGTCTCTGTGGTCTACTGTGCCAGT TCAAGCTGGGACTCAGACCTATATCTGCAACGTGAATCAAGCCATCAAATACCAAGTCGACAAGAAAG TG
33.	2313	CH2	GCACCAGAGCTGCTGGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAAGCCTAAAGCACTCTGATGATTTC GGACACCCGGAAGTGACTTGGTGGTCTGGGACGTGTCTCAGGAGGACCCGGAAGTCAAGTTCACTGGTACGT GGATGGCTCGAGGTGCATAATGCTAAGACAAACCCGAGAGGAACAGTACAATTCAACATATCGGGTCTGT AGCGTCTGACTGTGTGCGACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGATATAAGTGCAGGTGAGTAAATAGGCTC TGCCCGCACTATCGAGAAACCATTTCTAAGGCTAA
34.	2313	CH3	GGGCGAGCTCCGGAACACAGGTCTACGTGTATCTCTCATCTCGAGCAGAGCTGACTAAGAACACAGGTCACT TGACCTGTCTGGTGAAGGTTTAAACCTAGCGATATCGCAGTGGAGTGGGAATCAAATGACAGCCAGAAAA CAATTATAAGACACACCCCTGTGCTGGACAGCGATGCGAGCTTCGCACTGGTCACTAAGCTGACAGTGGAT AAATCAGATGGCAGCAGGGCAACGTCTTTAGTTGTTCAGTGATGATGAGGCCCTGCACAACTATTACACTC AGAAGAGCTGTCCCTGTCTCTGGC
35.	2316	전장 (Fu 11)	CAGGCTTACCTGCAGCAGTCCGGAGCAGAACTGGTCCGACAGGAGCTTCCGTGAAAATGTCTTGCAAGCAA GTGGCTACACTTTTACCAGCTATAACATGCACTGGGTGAACAGACACCTCGACAGGGACTGGAGTGGATCG AGCAATCTACCCAGGGAACGGAGACACTAGCTATAATCAGAAGTTTAAAGGGGAAGGCTACACTGACTGTGGAT AAGAGCTCCTCTACTGCAATACATGCACTGAGTTCACTGACCGAGGAAGTCTCGCTGTGTATTCTGTGCGCAA GGGTGTCTACTACTTCAATCTTACTGGTACTTCGATGTGTGGGCACTGGGACCAAGTCAACCGTGGAGCTC CGCTCAACCAAGGACCTAGCGTGTTCCTCACTGGCTCCCTCTAGTAAAGTACATCAGGAGGAAGTCACTG CTGGGATGTCTGGTGAAGGACTACTTCCAGAGCCCGTCAAGTGTCTTGGAAAGTGGGGCACTGACATCTG GAGTCCATACTTTTCTGCGGTGCTGAGTCAAGCGGGCTGTACAGCTGTCTCTGTGTGTCTACTGTGCCAAG TTCAAGCTCGGGAACCGACATATATCTGCAACGTGAATCAAAACCAAGCAATACCAAGGTGCAAGAAAA GTGGAACCCAAATCTGTGATAAGACTCATACCTGCCACCTTGTCTGCAACAGAGCTGTGGGAGGACCAT CCGTGTCTCTTCCACCCAAACCTAAGGACACCTGATGATTCTAGAACCCCAAGAGTCACTACGTGTGT CTGGGATGTGAGCCAGGAGACCCGAAAGTCAAGTTTAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGTGCATAATGCT AAAAACAAGCCCGGGAAGGAGTATAATGCAAGGTGAGCAACAAGGCACTGCCCGCCCTATCGAGAAGACAAT TTCCAAAGCTAAGGGAACAGCTAGGGAACACAGGTCTACGTGTCTCCATCTCGCAGCAGAGTGAATAAA AACCAGGTCACTGTGTCTGTGTGAGGGAATCTATCCAGCGATATCGCAGTGGAGTGGGAATCCAATG GCCAGCTGAAAAACAATTACCTGACCTGGCCCTGTGTGAGTCAAGTGGCAGCTTCTTCTGTATAGTAA ACTGACAGTGGATAAGTCACTGCGCAGCAGGGGAACGTCTTTAGCTGTTCGTGATGATGAGGCCCTGCAC AATCATTAACCCAGAAATCTCTGAGTCTGTCAACCGGCAAG
36.	2316	VH	CAGGCTTACCTGCAGCAGTCCGGAGCAGAACTGGTCCGACAGGAGCTTCCGTGAAAATGTCTTGCAAGCAA GTGGCTACACTTTTACCAGCTATAACATGCACTGGGTGAACAGACACCTCGACAGGGACTGGAGTGGATCG AGCAATCTACCCAGGGAACGGAGACACTAGCTATAATCAGAAGTTTAAAGGGGAAGGCTACACTGACTGTGGAT AAGAGCTCCTCTACTGCAATACATGCACTGAGTTCACTGACCGAGGAAGTCTCGCTGTGTATTCTGTGCGCAA GGGTGTCTACTACTCCAATCTTACTGGTACTTCGATGTGTGGGCACTGGGACCAAGTCAACCGTGGAGCTC C
37.	2316	CH1	GCCTCAACCAAGGACCTAGCGTGTTCCTCACTGGCTCCCTCTAGTAAAGTACATCAGGAGGAAGTCACTG TGGGATGTCTGGTGAAGGACTACTTCCAGAGCCCGTCAAGTGTCTTGGAAAGTGGGCACTGACATCTGG AGTCCATACTTTCTGCGGTGTGTCAGTCAAGCGGGCTGTACAGCTGTCTCTGTGGTCACTGTGCCAAGT TCAAGCTCGGGAACCGACATATATCTGCAACGTGAATCAAAACCAAGCAATACCAAGTGCACAAGAAAG TG
38.	2316	CH2	GCACCAGAGCTGCTGGGAGGACCATCCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAACCTAAGGACACCTGATGATTTC GAAACCCAGAAAGTCACTACGTGTGTGAGGAGTGGAGCCAGGAGCCCGAAGTCAAGTTTAACTGGTACGT GGATGGCTCGAGGTGCATAATGCTAAAACAAAGCCCGGAGGGAACAGTACAATCCACCTATAGAGTCTGT TCTGTCTGACAGTGTGTCACAGGACTGGCTGAACGGGAAGGATATAATGCAAGGTGAGCAACAAGGCAC TGCCCGCCCTATCGAGAAGACAATTTCCAAAGCTAAG
39.	2316	CH3	GGACAGCCTAGGGAACACAGGTCTACGTGTCTCCATCTCGCAGCAGAGTGAATAAAACAGGTCACTG TGTCTGTCTGGTGAAGGATTTCTATCCAGCGATATCGCAGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCTGAAAA CAATTACCTGACCTGGCCCTGTGTGGACTCAGATGGCAGCTTCTTCTGTATAGTAACTGACAGTGGAT AAGTCACTGCGCAGCAGGGGAACGTCTTTAGCTGTTCGTGATGATGAGGCCCTGCACAACTATTACACCC AGAAATCTCTGAGTCTGTCAACCGGC
40.	2317	전장 (Fu)	GAAGTCCAGCTGGTCAATCTGGAGGAGGACTGGTGCAGCCTGGACGATCCCTGAGACTGTCTTGGCGCGCTA GTGGCTTCACTTTTAAAGCACTATGCAATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCGGGAAGGGAAGTGGAGTGGGTGAG

		11)	CACCATCTCTCGGAACAGCGGATCTATTGGCTATGCAGACAGCGTGAAAGGCAGGTTACAATCAGTCGCGAT AACGCCAAGAAATCACTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGCGAGCCGGAAGACACAGCTCTGTACTATTGGCCCA AGGATATTTCAGTATGGGAACTACTATTACGGAATGGAGCTGTGGGGCCAGGGGACCACAGTACCGCTGAGCTC CGCTTCAACAAAGGGGCCAGCGTGTTCCTACTGGCTCCCTCTAGTAAAGTACCTCAGCGGGACAGCAGCC CTGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCAGAGCCCGCTACCGTGTCTTGGAAACAGTGGCGCTCTTGACAGCG GGGTCCATATCTTTCAGCAGTGTGCACTCAAGCGGCTGTATTCCCTGTCTCTGTGGTCACTGTGCCAG TTCAAGCTCTGGGACTCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAACAGCCATCTAATACAAAGTGACAGAGAA GTGGAACCCAGAGTTGTGATAAAACACATACTTCCCACTTGTCTGCACAGAGCTGTGGGAGGACCAT CCGTGTCTCTGTTCACCCAGCCTAAGACACCGCTGATGATTAGCAGGACTCCCGAAGTCACTTGGTGTG CTGGAGCGTGTCCCAAGGAGCCCGCAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGCGCTCGAGGTGCATAATGCT AAGACAAAACCCGAGAGGAAACAGTAAATTCACCTTACCGGGTGTGTCTGTCTGACCGCTGTGTCCACGAG ACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTCAAGTGTCTAATAAGGCTGTGCCCGCACCTATCGAGAGAAACAAT TAGCAAGGCTAAAGGGCAGCCTAGAGAACCAAGGTCTATGTGTCTGCTTCCAGCAGGAGCAGCTGACTAAG AACAGGTTCTCCCTGTGTGTCTGGTGAAGGGTTCTACCCTAGTGATATGCAAGTGGAGTGGGAATCAAAATG GACAGCCAGAAACAATTTATCTGACATGGCCCCCTGTGTGGACTCAGATGGAAAGCTTCTTTCTGTACTCCAA GCTGACTGTGGATAAATCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTTAGCTGTTCCTGTGATGATGAGGCCCTGCAC AATCATTAACCCAGAAAGTCTCTGAGTCTGTCACTTGGCAAA
41.	2317	VH	GAAGTCAGCTGGTCAATCTGGAGGAGGACTGGTGCAGCTGGAGCATCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCTA GTGGATTCACTTTTAAAGACTATGCAATGCACTGGGTGCGCCAGGCACAGGGAAGGGACTGGAGTGGGTGAG CACCATCTCTCGGAACAGCGGATCTATTGGCTATGCAGACAGCGTGAAAGGCAGGTTACAATCAGTCGCGAT AACGCCAAGAAATCACTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGCGAGCCGGAAGACACAGCTCTGTACTATTGGCCCA AGGATATTTCAGTATGGGAACTACTATTACGGAATGGAGCTGTGGGGCCAGGGGACCACAGTACCGCTGAGCTC C
42.	2317	CH1	GCCTCAACAAAGGGGCCAGCGTGTTCCTACTGGCTCCCTCTAGTAAAGTACCTCAGCGGGACAGCAGCCCC TGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCAGAGCCCGTCAAGTGTCTTGGAAACAGTGGCGCTCTGACAAGCGG GGTCCATATCTTTCCAGCAGTGTGCACTCAAGCGGCCCTGTATTCCCTGTCTCTGTGGTCACTGTGCCAGT TCAAGCTTGGGGACTCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGCCATCTAATACCAAGTCGACAGAAAG TG
43.	2317	CH2	GCACCGAGCTGCTGGGAGGACCATCGTGTTCCTGTTCACCCAGCCATAAGACACCCCTGATGATTAGCA GGAATCCCGAAGTCACTGCGTGGTGTGGAGTGTCCCAAGGAGCCCGAAGTCAAGTTCACTGGTACGT GGATGGCGTGCAGGTGCATAATGCTAAGACAAAACCCGAGAGGAAACAGTATAATTCACCTACCGGGTCTGT TCTGTCTCAACCTGTCTGCCAGGACTGTGTAACCGCAAGGAGTACAAGTGCAGAAAGTGTCTAATAAGGCTC TGCCCCGACCTATCGAGAAACAATTAGCAAGGCTAAA
44.	2317	CH3	GGGACGCTAGAGAACACAGGTTCTATGTGTCTGCTTCCAGCAGGAGCAGCTGACTAAGAACAGGTTCTCCC TGCTGTGTCTGGTGAAGGGTTCTACCCTAGTGATATCGCAGTGGAGTGGGAATCAAAATGACAGCCAGAAAA CAATTATCTGACATGGCCCCCTGTGTGGACTCAGATGGAAAGCTTCTTTCTGTACTCCAAGCTGAGTGTGGAT AAATCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTTAGCTGTTCCTGTGATGATGAGGCCCTGCACAACTATTACACCC AGAAGTCTCTGAGTCTGTCACTTGGC
45.	2323	전장 (Fu 11)	CAGATCGTCTGTACAGAGCCCCGCTATCCTGTCCGATCTCCTGGCAGAAAGTGACCATGACATGCCGAG CTAGCTCTCTCTGTCTCTACATGCAGTGGTATCAGCAGAAAGCCCGGAGTTCACTAAACATGATCTACGC CCCATCAAACTGGCTAGCGGAGTGCCAGCAGCGTTAGTGGCTCAGGAGCGGAAACATCTATTCTTGACT ATTTCTAGAGTGGAGCTGAAGACGCGCTACCTACTATTGCCAGAGTGGTCTTCAATCCCCCTACCTTTG GCGCAGGAGCAAAAGCTGGAGTGAAGAGGACCGTGGCAGCCCCCTAGTGTCTTCAATTTTCCACCCCTCCGACGA ACAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTGTCTGTCTGCTGAACAATTTCTACCCAGCGAGGCGCAAGGTGCAG TGGAAAGTGCATAAGCCTCTGCAAGTGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGAACAGGAGTCCCAAGGATTCTA CCTATAGTCTGAGCTCCACTCTGACCTGAGCAAAAGCAGATTACGAGAAGCACAAAGTGTATGCTGCGAAGT CACACATCAGGAGCTGTCTAGTCTGTGACTAAAAGCTTTAAACAGAGGCGAATGT
46.	2323	VL	CAGATCGTCTGTACAGAGCCCCGCTATCCTGTCCGATCTCCTGGCAGAAAGTGACCATGACATGCCGAG CTAGCTCTCTCTGTCTCTACATGCAGTGGTATCAGCAGAAAGCCCGGAGTTCACTAAACATGATCTACGC CCCATCAAACTGGCTAGCGGAGTGCCAGCAGCGTTAGTGGCTCAGGAGCGGAACATCTTATTCTGACT ATTTCTAGAGTGGAGGCTGAAGACGCGCTACCTACTATTGCCAGCAGTGGTCTTCAATCCCCCTACCTTTG GCGCAGGAGCAAAAGCTGGAGCTGAAA
47.	2323	CL	AGGACCGTGGCAGCCCCTAGTGTCTTCAATTTTCCACCCCTCCGAGAACAGCTGAAAGTCCGGCACAGCCTCTG TGTCTGTCTGTCTGAACAATTTCTACCCAGCGAGGCAAGGTGCAGTGGAAAGTGCATAACGCTCTGCAGAG TSGCAACAGCAGGAGAGCGTGAAGTGAACAGGACTCCCAAGGATTCTACTATAGTCTGAGCTCCACTCTGACC CTGAGCAAAAGCAGATTACGAGAAGCACAAAGTGTATGCTGCGAAGTCAACATCAGGGAAGTCTGTAGTCTCTG TGACTAAAAGCTTTAACAGAGGCGAATCT
48.	2325	전장 (Fu 11)	GAAATCGTCTGACACAGTCCCTGCCACTCTGAGTCTGTCAACAGGCGAGAGGGCTACCCGTCTTGGCCGG CAAGCCAGTCCGTGAGCTCTACTTGGCTGTATCAGCAGAAAGCCAGGGCAGGCTCCCGAGCTGCTGATCTA CGACGATCTCAACCGAGCAACCGGCATCCCGCACGGTTCTTGGCAGTGGGTGAGAACAGACTTTACCCCTG ACAATCTCTAGTCTGGAGCCGGAAGATTCTGCTGTGTACTATTGCCAGCAGAGGTCTAATTGGCTCTATCACT TTGGCCAGGGGACACGGCTGGAGATTAAAGAACTGTGGCCGCTCCAAGTGTCTTCAATTTTCCCCCTAGCGA CGAACAGCTGAAATCCGGCACAGCCTCTGTGTCTGTCTGCTGAACAATTTCTACCCCGGAGGCAAGGTTG CAGTGGAAAGTGCATAAGCCCTGACAGCGGCAACAGCCAGGAGTCTGTGACTGAACAGGACAGTAAGGATT CAACCTATAGCCTGTCAAGCACTCTGACCTGAGCAAAAGCTGATTACGAGAAGCACAAAGTGTATGATGCGA AGTCAACATCAGGAGCTGTCTCTCCGCTCACTAAAAGCTTTAAACGAGGCGAATGT
49.	2325	VL	GAAATCGTCTGACACAGTCCCTGCCACTCTGAGTCTGTCAACAGGCGAGAGGGCTACCCGTCTTGGCCGG CAAGCCAGTCCGTGAGCTCTACTTGGCTGTATCAGCAGAAAGCCAGGGCAGGCTCCCGAGCTGCTGATCTA CGACGATCTCAACCGAGCAACCGGCATCCCGCACGGTTCTTGGCAGTGGGTGAGAACAGACTTTACCCCTG ACAATCTCTAGTCTGGAGCCGGAAGATTCTGCTGTGTACTATTGCCAGCAGAGGTCTAATTGGCTCTATCACT TTGGCCAGGGGACACGGCTGGAGATTAAAG
50.	2325	CL	AGAACTGTGGCCGCTCCAAGTGTCTTCAATTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAATCCGGCACAGCCTCTG TGTCTGTCTGTCTGAACAATTTCTACCCCGGAGGCAAGGTGCAGTGGAAAGTGCATAACGCCCTGACAGAG CGGCAACAGCAGGAGTCTGTGACTGAACAGGACAGTAAGGATTCAACTATAGCTGTCAAGCACTCTGACC CTGAGCAAGCTGATTACGAGAAGCACAAAGTGTATGATGCGAAGTCAACATCAGGGAAGTGTCTCTCCCG TCACTAAAAGCTTTAAACGAGGCGAATGT

51.	2170	전장 (Fu 11)	GACATCAAACCTGCAGCAGAGCGGAGCTGAGCTGGCACGACCAGGAGCCAGTGTGAAAAATGTCATGCAAGACAA GCGGCTACACCTTTCACACGGTATACATGCACTGGGTGAAACAGAGACCCGGCCAGGGGCTGGAAATGGATCGG ATATATTAAACCTTCCCGAGGCTACACCAACTATAATCAGAAGTTTAAAGACAAGGCCACCTGACCAACAGAT AAGAGCTCCTCTACAGCTTACATGCACTGAGTTCACTGACTAGTGAGGACTCAGCTGTGTACTATTGCGCAA GGTACTATGACGATCATTACTGTCTGGATTATTGGGGACAGGGCACTACCCTGACTGTGACGCTCCGTGGGAAGS AGGAGCGGGAGGCTCCGAGGATCTGGCGGAGTGGAGGCTGGAGATATCCAGCTGACCCAGTCCCCAGCA ATTATGTCGCCCTCTCCCGGCGAGAAAGTGACTATGACCTGCCCGCCTCTAGTTTCACTGAGCTACATGAACCT GGTATCAGCAGAAATCAGGCACCGACCCCAAGAGATGGATCTACGACACATCCAAGTCCGCTTCTGGGTGCC TTATAGGTTCACTGGGTGAGGAGCGGCACTTCTACTCTCTGACCATTAGCTCCATGAGGCGAGAGATGCC GCTACATATCTATTGTCAGCAGTGGTCTAGTAATCCACTGACATTTGGGCGGAACTAACTGGAGCTGAAGS CAGCGCAACCCAAATCAAGCGACAAGACACACACTTCCCACTTGTCCAGCACCAGAACTGCTGGGAGGACC TAGCGTGTCTCTGTTTCCACCAAACCAAGGATACACTGATGATCAGCCGAGCCCTGAGGTACATGCGTG GTGCTGGACGTGAGCCACGAGGACCCGGAAGTCAAGTTCACTGGTACGTGAGCGCGTCAAGTGCATAATG CCAAACCAAGCTTAGGGAGGAGCAGTACAATAGTACTTATCGCGTCTGTGACGCTCCGACCGCTGCTGATCA GGATTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAATGCAAGGTCTCAACAAGGCCCTGCTGCTCAATCGAGAAGACC ATTTCTAAAGCAAGGGCGAGCCCGGAGAACCTCAGGTCTACGTGTATCTCCATCCCGGAGCAGAGTGACCA AAAAACCGGTCTCTGACATGCTGTGGTGAAGGGTTTTATCCATCTGATATTGCTGTGGAGTGGGAAGGTAA TGGACAGCCCGAGAACAAATTAAGAGCAACTCCCCCTGTGCTGGACTCCGATGGATCTTTCGCTCTGTGTCAGC AACTGACAGTGGACCAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGCTTTAGTTGTTCAAGTGTGACAGGAGCACTGC ACAATCATTACACTCAGAAAAGCCTGCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
52.	2170	VH	GACATCAAACCTGCAGCAGAGCGGAGCTGAGCTGGCACGACCAGGAGCCAGTGTGAAAAATGTCATGCAAGACAA GCGGCTACACCTTTCACACGGTATACATGCACTGGGTGAAACAGAGACCCGGCCAGGGGCTGGAAATGGATCGG ATATATTAAACCTTCCCGAGGCTACACCAACTATAATCAGAAGTTTAAAGACAAGGCCACCTGACCAACAGAT AAGAGCTCCTCTACAGCTTACATGCACTGAGTTCACTGACTAGTGAGGACTCAGCTGTGTACTATTGCGCAA GGTACTATGACGATCATTACTGTCTGGATTATTGGGGACAGGGCACTACCCTGACTGTGACGCTCC
53.	2170	VL	GATATCCAGCTGACCCAGTCCCGAGCAATATTGTCGCGCTCTCCCGGCGAGAAAGTGACTATGACCTGCCGCG CCCTAGTTTCACTGAGCTACATGAACCTGGTATCAGCAGAAATCAGGCACAGCCCGCAAGAGATGGATCTACGA ACATCTCAAGGTGCGCTTCTGGGGTGCCTTAGGTTCACTGAGTTCAGGAGCGGCACTTCTACTCTCTGACCC ATTAGTCCATGGAGGCGAAGATGCGGTACATACATATTGTCAGCAGTGGTCTAGTAATCCACTGACATTTTG GGCGCGCACTAACTGGAGCTGAAG
54.	2170	CH2	GCACCAAGAACTGTGGGAGGACCTAGCGTGTCTCTGTTTCCACCCAAACCAAGGATACACTGATGATCAGCC GGACCCCTGAGGTACATCTGCTGCTGAGCGTGAGCCAGCAGGACCCGGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGCGCTGGAAGTGCAATATGCCAAACCAAGCCTAGGAGGAGAACATCAATAGTACTTATCCGCTGCTG TCAGTCTTCACTGAGCGTGTGATCAGGATGGCTGAACGGGAGGAGTACAAATGCAAGGTGTCACCAAGGCC TGCTGCTGCTCAATCGAGAAGACCATTTCTAAGCAAG
55.	2170	CH3	GGCCAGCCCGAGAACCTCAGGTCTACGTGTATCTCCACTCCCGGAGCAGCTGACCAAAACAGGTCTCTC TGACATGTCTGTTGAAGGGGTTTTATCCATCTGATATTGCTGTGGAGTGGGAAGTAAATGACAGCCCGAGAA CAATTACAGAGACAATCCCCCTGTGCTGGACTCCGATGGATCTTTCGCTCTGCTGACCAACTGACAGTGGAC AAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGCTTTAGTTGTTCACTGATGACAGGCACTGCACAACTATTACACT AGAAAAGCCTGCTCCCTGTCTCCCGG
56.	6689	전장 (Fu 11)	CAGATCGTCTGACTCAGAGCCCGCTATTATGTCGCTTCCCTGGAGAAAAGTCACTATGACTTGTTCG CCTCTAGTTCCGTTCTCTACATGAACCTGGTATCAGCAGAAATCTGGAACAACTCCCAAGCGATGGATCTACGA CACTTCCAAGCTGGCATCTGGAGTGCTGCCCACTTCCGAGGCGAGCGCTCTGGGACAAGTTATTCACTGACT ATTTCTGGCATGGAGGCGAAGATGCGGTACATATTTGCCAGCAGTGGAGTCCCAACCCATTCACTTTTG GATGTGGCAAAAGCTGGAGATCAATGGCGGAGGAGGCTCCGAGGAGGAGGAGTCTGGAGGAGGAGGAGTCA GGTCCAGCTCAGCAGAGCGGAGCAGAACTGGTATGACCAGGAGCCAGTGTGAAAATGTCATGCAAGGCCAGC GGCTACACATTTCACTCGGTATACCATGCTATGGGTGAACAGAGACAGGACAGTGTCTGGAGTGGATCGGCT ACATTAATCCAGCAGGGGTTACACAACTACAACCAAGAGTTTAAAGACAAGGCAACCTGACCCACGATAA GTCTAGTTCAACAGCTTATATGTCAGCTGAGTCCCTGACTTCAGAAGACAGCGCTGTGTACTATTGCGCAGC TACTATGACGATCACTACTGTCTGGATTATTGGGGCGAGGAACTACCCTGACCGTGTCTAGTGACGCGAGC CTAAATCAAGCGACAGACCCATACATGCCCCCTTGTCCGCGCCAGAAAGCTGAGGCGGACCAAGCGTGT CCTGTTTCCACCCAAACCTAAGGATCTCTGATGATTAGCCGAACTCCTGAGGTCACTGCGTGTGCTGAGC GTGTCCACAGGACCCAGAGTCAAGTTCACTGCTGATGAGTGGGTGGAAGTGCATATGCGCAAAACCA AGCCAGGGAGGAGACAGTACAACCTCACTTATCGCTGCTGTCTGTCTGACCGTGTGACCCAGGAGTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAATGTAAGGTCTCAAAATAGGCTCTGCCCGCCCTATCGAAAACATATCTCAAG GCAAAAGGCCAGCTCGCGAACCAAGGTCTACGTGCTGCCCTAGCCGCGAGCAACTGACTAAAATCAGG TCTCTGCTGTGTCTGTCAAGGATTTACCTCTCCGACATCGCCTGGAGTGGGAAGTAAAGCCAGCC CGAGAACAATACCTGACCTGGCCCTGTGCTGACTCTGATGGAGTTTCTTTCTGTATTCAAAGCTGACA GTGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAATGTGTTCACTGCTCCGTCATGCACGAAGCACTGCACAAACATT ACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCACTGGC
57.	6689	VL	CAGATCGTCTGACTCAGAGCCCGCTATTATGTCGCTTCCCTGGAGAAAAGTCACTATGACTTGTTCG CCTCTAGTTCCGTTCTCTACATGAACCTGGTATCAGCAGAAATCTGGAACAACTCCCAAGCGATGGATCTACGA CACTTCCAAGCTGGCATCTGGAGTGCTGCCCACTTCCGAGGCGAGCGCTCTGGGACAAGTTATTCACTGACT ATTTCTGGCATGGAGGCGAAGATGCGGTACATATTTGCCAGCAGTGGAGTCCCAACCCATTCACTTTTG GATGTGGCAAAAGCTGGAGATCAAT
58.	6689	VH	CAGGTCCAGCTGACAGAGCGGAGCAGAACTGGCTAGACCAGGAGCCAGTGTGAAAAATGTCATGCAAGGCCA GCGGCTACACATTTCACTCGGTATACCATGCAATTGGGTGAAACAGAGACAGGACAGTGTCTGGAGTGGATCGG CTACATTAATCCAGCAGGGGTTACACAACTACAACCAAGAGTTTAAAGACAAGGCAACCTGACCAACGAT AAGTCTAGTTCAACAGCTTATATGCACTGAGCTCCCTGACTTCAGAAGACAGCGCTGTGTACTATTGCGCAC GCTACTATGACGATCACTACTGTCTGGATTATTGGGGCGAGGAACTACCCTGACCGTGTCTAGT
59.	6689	CH2	GCGCCAGAAGCTGACGGCGGACCAAGCGTGTCTCTGTTTCCACCCAAACCTAAGGATACCTGATGATTAGCC GAACTCCTGAGGTCACTGCGTGGTCTGAGCGTGTCCACGAGGACCCAGAGTCAAGTTCAACTGATGATGAGC GGATTGGGTGCAAGTGCAATATGCCAAACCAAGCCAGGAGGAGAACAGTACAACCTCACTTATCGCGTGTG TCTGTCTGACCGTGTGACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAATGTAAGGTCTCAAAATAGGCTC TGCCCGCCCTATCGAAAACCTATCTCAAGGCCAAAA
60.	6689	CH3	GGCCAGCTCGCAACACAGGTCTACGTGCTGCCCTAGCCGCGACGAACTGACTAAAATCAGGTCTCTC

			TGCTGTGTCTGGTCAAAGGATTCTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGAGAA CAATTACCTGACCTGGCCCCCTGTGTGGACTGTGATGGGAGTTCTTTCTGTATTCAAAGCTGACAGTCGAT AAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTCACTGTCTCCGTATGCACGAAGCACTGCACAACCAATTACACTC AGAAGTCCCTGTCCCTGTCACTGGC
61.	6690	전장 (Fu 11)	CAGATCGTCTGACTCAGAGCCCCCGCTATTATGTCCGCAAGCCCTGGAGAGAAAGTGACTATGACCTGTTCGG CATCTAGTTCCCTGTCTCATGAAGCTGGTATCAGCAGAAATCTGGAACAAGTCCCAAGCGATGGATCTACGA CACTTCCAAAGCTGGCATCTGGAGTGCCTGCCCACTTCCGAGGCGAGCGCTCTGGGACAAGTTATTCACTGACT ATTAGCGCATGGAGGCCGAAGATGCCGTACATCTATTGCCAGCACTGGAGCTCCAACCCATTCACTCTTG GATGTGGCACAAAGCTGGAGATCAATGGCGAGGAGGCTCCGAGGAGGAGGCTCTGGAGGAGGAGGAGTCA GGTCCAGCTGCAGCAGTCCGGAGCAGAACTGGCTAGACCAGGAGCCAGTGTGAAAATGTCTATGCAAGCCAGC GGCTACACATTCACTCGGTATACCATGCAATTGGGTGAACAGAGACAGGACAGTGTCTGGATGGATCGGT ACATTAAATCCAGCAGGGGTACACAAACTCAACCCAGAAAGTTTAAAGACAAGGCAACCTGACACCCGATAA GTCTAGTTCAACAGCTTATATGCACTGAGCTCCCTGACTTCAGAAGACAGCGCTGTGTACTATTGCGCACGC TACTATGACGACTACTCTCCCTGGATTATTGGGGCAGGGAACTACCTGACCGTGTCTAGTGTGAGCCGAGC CTAAATCAAGCGACAAGACCCATACATGCCCCCTTGTCCGGCGCAGAAAGCTCAGGCGGAGCAAGTGTGTT CCTGTTTCCACCAAACTTAAGGATACCTGTGATGATTCTCGAAGCTCCTGAGGTCACTGCGTGTGTGTGAGC GTGTCCACAGGAGCCGAAGTCAAGTCAAGTGGTACGTGGATGGGTGCAAGTGCATAATGCCAAAACCA AGCCACAGGAGGAGACAGTACAACCTCAACTTATCGCGTGTGTGTCTGCTGACCGTGTCTGACCCAGGACTGGT GAATGGCAAGGATACAAATGTAAGTCTCAAAAGGCTCTGCCGCCCTATCGAAAAAATCTATCTTAAG GCAAAAGGACAGCTTCGCGAACACAGGTCTACGTGTGCCCCCTAGCGCGACGAACTGACTAAAAATCAGG TCTCTCTGCTGTGTGGTCAAAGGATTCTACCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAAAGCCAGCC CGAGAACAAATTACCTGACCTGGCCCCCTGTGTGACTCTGATGGGAGTTCTTTCTGTATTCAAAGCTGACA CTGATATAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTCACTGTCTCGTCATGACGAAGCACTGCACAACCAATT ACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCACTGGC
62.	6690	VL	CAGATCGTCTGACTCAGAGCCCCCGCTATTATGTCCGCAAGCCCTGGAGAGAAAGTGACTATGACCTGTTCGG CATCTAGTTCCCTGTCTCATGAAGCTGGTATCAGCAGAAATCTGGAACAAGTCCCAAGCGATGGATCTACGA CACTTCCAAAGCTGGCATCTGGAGTGCCTGCCCACTTCCGAGGCGAGCGCTCTGGGACAAGTTATTCACTGACT ATTAGCGCATGGAGGCCGAAGATGCGCTACATCTATTGCCAGCACTGGAGCTCCAACCCATTCACTCTTG GATGTGGCAAAAGCTGGAGATCAAT
63.	6690	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCACTCCGAGCAGAACTGGCTAGACCAGGAGCCAGTGTGAAAATGTCTATGCAAGGCCA GCGGCTTACCAATTCACTCGGTATACCATGCAATTGGGTGAACAGAGACAGGACAGTGTCTGGAGTGGATCGG CTACATTAAATCCAGCAGGGGTACACAAACTACAACAGAAAGTTTAAAGACAAGGCAACCTGACCAACCGAT AAGTCTTCAACAGCTTATATGCACTGAGCTCCCTGACTTCAGAAGACAGCGCTGTGTACTATTGCGCAC GCTACTATGACGATCACTACTCCCTGGATTATTGGGGCAGGAACTACCTGACCGTGTCTAGT
64.	6690	CH2	GGCGCAGAAAGCTGCAGGCGGACCAAGTGTGTTCTGTTTCCACCCAAACCTAAGGATACTCTGATGATTTCTC GAGCTTCTGAGGTCACTGCGTGGTGTGAGCGTGTCCACGAGGAGCCAGAAAGTCAAGTTTCACTGGTACGT GGATGGGGTGAAGTGCATAATGCCAAAACCAAGCCCGAGGAGGAAAGTCACTCAACTTATCGCGTGTGT TCTGTTCTGACCGTGTGACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAATGTAAGGTCTCAAAATAGGCTC TGCCCGCCCTATCGAAAAAATCTCTTAAGGCAAA
65.	6690	CH3	GGACAGCTCGGCAACCAAGTCTACGTGTGCCCCCTAGCCGCGACGAACTGACTAAAAATCAGGTCTCTC TGCTGTGTCTGGTCAAAGGATTCTACCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAAAGCCAGCCCGAGAA CAATTACCTGACCTGGCCCCCTGTGCTGACTCTGATGGAGTTTCTTTCTGTATTCAAAGCTGACAGTGTGAT AAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTCACTGTCTCCGTATGCACGAAGCACTGCACAACCAATTACACTC AGAAGTCCCTGTCCCTGTCACTGGC
66.	6691	전장 (Fu 11)	GATATTACAGCTGACACAGAGCCCCCGCTATCCCTGGCCGTGAGCTGGGACAGAGAGCAATATTCTGCAAAAG CCTCACAGAGCGTGGACTATGATGGAGACAGCTATCTGAACTGGTACCAGCAGATCCCAAGGCCAGCCCTAA ACTGCTGATCTACGACGCCAGCAATCTGGTGTCCGGCATCCCAACAGGTTCAGTGGATCAGGACAGCGGACC GATTTTTACACTGAACATTCACTCTGTGAGAAGGTGGAAGCGCTACCTACCATGGCAGCAGTCCACAGAGG ACCCCTGGACTTTCCGATGTGGCACCAAACTGGAATCAAGGGCGGGGAGGCTCAGGAGGAGGAGGAGCGG AGGAGGAGGCGAGCAGGTGACGTGACGACAGCGGAGCAGAACTGGTCCGACCTGGAAGCTCCGTGAAAATT TCTGTCAAGCCAGTGTGTATGCTTTTCTAGTTACTGGATGAATTGGGTGAAGCAGCAGCAGGACAGTGTCT TGGAGTGGATCGGCGAGATTGGCCCTGGGGATGGAGACCAACTATAATGGAAAGTTCAAAGGCAAGGCAAC TCTGACCCCGCAGAACTCAAGCTCCACAGCTTATATGCACTGTCTAGTCTGGCTAGTGGAGATTACAGCATG TACTTTTCCGCCCGAGAGAAACCAACTGTGGGCAAGTACTATTACGCAATGGACTACTGGGGCCAGGGGA CCACAGTCACTGTGTCAAGCGCAGCGAGCCCAATCTCTGTATGAACACACACTTGCCTCCATGTCCGCG GCCAGAGCTGCAGCGCGACCTTCCGTGTCTGTGTTTCCCTTAAACCAAGGACACTCTGATGATCTCTCGC ACTCCAGAGGTCACTCGTGTGTGTCTCCGTGTCTCACGAGGACCCCAAGTCAAAATCACTGGTATGTGG ACGGGGTGAAGTGCATAATGCCAAAACAAAGCTAGGGAGGAACTAATCTTACATACCGCTGTGTGAG TGTCTGATCTGTGTGATCAGGATTGGCTGAATGGCAAGGAGTCAAAATGTAAGTCTCAAAATAGGCTCTG CCGCCCCCTATCGAAAAAATCTCTTAAAGCTAAAGGCCAGCTCCGCAACCAAGGTCTACGTGTGCCCC CTAGCCCGCAGCAACTGACTAAAAATCAGGTCTCTCTGTGTGTCTGGTCAAAGGATTCTACCTTCCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAAAGTAAAGCCAGCCCGAGAACAAATCACTGACCTGGCCCCCTGTGTGAGTCTGTG GGGAGTTCTTTCTGTATTCAAAGCTGACAGTGCATAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTCACTGTCT CCGTATGCAAGCACTGCACAACCAATTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCACTGGC
67.	6691	VL	GATATTACAGCTGACACAGAGCCCCCGCTATCCCTGGCCGTGAGCTGGGACAGAGAGCAATATTCTGCAAAAG CCTCACAGAGCGTGGACTATGATGGAGACAGCTATCTGAACTGGTACCAGCAGATCCCAAGGCCAGCCCTAA ACTGCTGATCTACGACGCCAGCAATCTGGTGTCCGGCATCCCAACAGGTTCAGTGGATCAGGACAGCGGACC GATTTTTACACTGAACATTCACTCTGTGAGAAGGTGGAAGCGCTACCTACCATGGCAGCAGTCCACAGAGG ACCCCTGGACTTTGCGATGTGGCACCAAACTGGAATCAAG
68.	6691	VH	CAGGTGACGCTGCAGCAGAGCGGAGCAGAACTGGTCCGACCTGGAAGCTCCGTGAAAATTTCTTGAAGGCCA GTGGCTATGCTTTTCTAGTTACTGGATGAATTGGGTGAAGCAGCAGCAGGACAGTGTCTGGAGTGGATCGG GCAATTTGGCTGGGGATGGAGACCAACTATAATGGAAGTTCAAAGGCAAGGCAACTCTGACCGCGCAG GAATCAAGTCCACAGCTTATATGCACTGTCTAGTCTGGCTAGTGAAGATTACAGCAGTGTACTTTTGGCCCC GGAGAGAAACCAACTGTGGGCAGATACTATTACGCAATGGACTACTGGGGCCAGGGGACCAAGTCACTGCT GTCAAGC
69.	6691	CH2	GGCGCAGAAAGCTGCAGGCGGACCTTCCGTGTTCTGTGTTCCCCCTAAACCAAGGACACTCTGATGATCTCTC

[0420]

			GCATCCAGAGGTCACTGCGTGGTCTGCTCCGTGTCTCAGAGGACCCGAAAGTCAAATCAAATGGTATGTGGACGGGTGGAAGTGATATATGCAAAACAAAGCCTAGGAGGAAACAGTATACTCTACATACCGCGTCTGAGTGTCTGACTGTGCTGCTCAGGATTTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAATGTAAAGTCTCAAATTAAGGCTCTGCCCGCCCTATCGAAAAAATATCTCTAAAGCTAAA
70.	6691	CH3	GGCCAGCCTCGCGAAACACAGGTCTACGTGTGCCCTTAGCCCGGACGACATGACTAAATAATCAGGTCTCTCTGCTGTGTCTGGTCAAAGGATTTACCTCTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAAACGGCCAGCCGAGAA CAATTACCTGACCTGGCCCTGTGCTGGACTCTGATGGAGTTTCTTTCTGTATTCAAAGCTGACAGTCTGAT AAAAGCCGTGGCAGCAGGCAATGTGTTTCACTGTCTCGCTCATGACAGGACCTGCACAAACATTACACTC AGAAGTCCCTGTCCCTGTCACTTGGC
71.	1064	전장 (Fu 11)	GACATTCACTGACACAGAGTCTGCTTCACTGGCAGTGGAGCTGGGACAGCGAGCAATATCTCTGCAAAAG CTAGTCACTGAGTGGACTATGATGGGACTCTCTATCTGAACTGGTACCAGCAGATCCAGGGCAGCCCCCTAA GCTGCTGATCTACGACGCTCAAATCTGGTGAGCGGATCCACACAGATTACGCGCAGCGGCTCTGGGACT GATTTTACCTTGAACTTACCCAGTTCGAGAAGGTGGACGCGCTACCTACCATTTGCCAGCAGTCTACCGAGG ACCCCTGGACATTCGGCGGGGAACTAACTGGAAATCAAGGAGGAGGAGGAGTGGCGGAGGAGGGTCAAG AGGAGGAGGAGGAGGAGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGAGCAGAGCTGGTACAGCCAGGAAGCTCCGTGAAATTT TCCTGTAAAGCATCTGGCTATGCTTTTCTAGTTACTGGATGAATGGGTGAAGCAGAGGCCAGGACAGGGCC TGGAAATGAGTGGGCGAGATTGGCCCGGGATGGAGACATACTATAATGGAAGTTCAAAGGCAAGGCTAC ACTGACTCGACAGAGTCAAGCTCCACGCTTATATGACAGTGTCTAGTCTGGCCAGCGAGGATTCCGCTGTCT TACTTTTGGCGACGGAGAGAAACCAACTGTGGGAGGTACTATTACGCAATGGACTACTGGGCGCAGGGGA CCACAGTCACTGTGTAAGCGCAGCGCAACCAATCTCTGATAGAGCCACACATGCCCTCCATGTCCAGC ACCTGAGCTGTGGGAGGACCAAGCGTGTCTGTCTTCCACTAAACCTAAGGACACCTGATGATCTCTCGG ACACCCGAAGTCACTTGTGTGGTCTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAAAGTCAAATTAACATGGTACGTGG TAGCTCGAGGTGCAATAATGCCAAAAACAAGCCTAGGAGGAGACAGTATACTCACTTACCGCTGTCTGTCT TGCTCTGACGCTGTGCTCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAACAGGCCCTG CCAGTCCCATCGAGAAGACCATTTCCAAAGCTAAGGGCCAGCTCGAGAACCAAGGTGTATACATACCCAC CCAGCCGGGACGAGTGCACCAAAACAGGTTCTCCCTGACATGTCTGGTGAAGGATTTTATCTCTGTGATAT TGCCGTGAAGTGGGAAAGTAAATGGCCAGCCAGAAACAATTAAGAGTACCCCTCCAGTGTGATTTGAC GGGAGTTTTCGACTGGTCAATACTGACAGTGGATTAAGTCAAGGTGGCAGCAGGAAACGCTTTTGTGTTT CAGTATGACGAGGAGGCTGCAACATCATTAACACTCAGAAAGCCTGTCCCTGTCTCCCGCAAG
72.	1064	VL	GACATTCACTGACACAGAGTCTGCTTCACTGGCAGTGGAGCTGGGACAGCGAGCAATATCTCTGCAAAAG CTGGCTCACTGAGTGGACTATGATGGGACTCTCTATCTGAACTGGTACCAGCAGATCCAGGGCAGCCCCCTAA GCTGCTGATCTACGACGCTCAAATCTGGTGAGCGGATCCACACAGATTACGCGCAGCGGCTCTGGGACT GATTTTACCTGAACTTACCCAGTTCGAGAAGGTGGACGCGCTACCTACCATTTGCCAGCAGTCTACCGAGG ACCCCTGGACATTCGGCGGGGAACTAACTGCAAAATCAAG
73.	1064	VH	CAGGTGCAAGTGCAGCAGAGCGGAGCAGAGCTGGTCAAGCAGGAAGCTCCGTGAAATTTCTCTGAAGGCAT CTGGCTATGCTTTTCTAGTTACTGGATGAATTTGGGTGAAGCAGAGGCGAGGACAGGGCTGGAATGGATCGG GCAGATTTGGCCCGGGGATGGAGACATACTATAATGGAAAGTTCAAAGGCAAGGCTACACTGACTGCAGAC GAGTCAAGCTCCACGCTTATATGACGCTGTCTAGTCTGCGCAGCGAGGATTCGCTGTCTACTTTTGGCGAC GGAGAGAAACCAACTGTGGGCGAGTACTATTACGCAATGGACTACTGGGGCCAGGGGACACAGTCAACGCT GTCAAGC
74.	1064	CH2	GCACCTGAGCTGCTGGGAGGACCAAGCGTGTCTCTGTTTCCACTAAACCTAAGGACACCTGATGATCTCTC GGACACCCGAAGTCACTTGTGTGTCTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAAAGTCAAATTAACCTGGTACGT GGATGGCTCGAGGTGCAATAATGCCAAAAACAAGCCTAGGAGGAGACAGTATACTCACTTACCGCTGTCTG TCTGTCTTACCGCTGTCTGATCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAACAGGCC TGCCAGCTCCCATCGAGAAGACCATTTCCAAAGCTAAG
75.	1064	CH3	GGCCAGCTCGAGAACCAAGGTGTATACATACCCACCCAGCGGGACGAGCTGACCAAAAACAGGTCTCCCT TGACATGTCTGGTGAAGGATTTTATCTCTGTGATATGCGGTGGAGTGGGAAAGTAAATGGCCAGCCAGAAAA CAATTAACAAGACTACCCCTCCAGTGTCTGGATTCTGACGGGAGTTTCGCACTGGTCACTAACTGACAGTGGAT AAGTCAAGGTGGCAGCAGGGAACGCTTTAGTTGTCTAGTGTGACAGGCGCTGCAACATATTACACTC AGAAAAGCCTGTCTCTCTCCCGC
76.	1065	전장 (Fu 11)	GATATTAAAGTGCAGCAGAGCGGAGCTGAGCTGGCAGCAGCAGGAGCAGTGTGAAAATGTATGCAAGACCA GCGGCTACACATTTCACTCGGTATACAATGCACTGGGTGAAGCAGAGACAGGACAGGAGTGGAAATGGATCGG ATATATTAAACCTCTCCGAGGCTACACCACTATAATCAGAAGTTTAAAGACAGGCACTCTGACCAACAGAT AAGAGCTCTCTTACCGCTTACATGCACTGAGTTCACTGACAAAGTGAAGACTCAGCTGTGTACTATTGCGCAA GGTATCTATGACGATCATTACTGTCTGATTTATTTGGGGACAGGCACTACCTGACTGTGAGTCCGTGGAAAG AGGAGCGGAGGCTCCGAGGATCTGGCGGAGTGGAGGCTGGAGATATCCAGCTGACCCAGTCCCAAGCA ATTATGTCTCCGCTCTCCGCGAGAAAGTCAACATGACATGCCGCTCTTACTGTCTGAGTGTGATGATGAACT GATATTACAGAGAAATCAGGCACTAGCCCAAGAGATGATCTACGACACCTCAAGGTGCACTGTGGGTGCC TTATAGTTTCACTGGGTGAGGAGCGGCACTCTACTCTCTGACATTAAGTCCATGAGGCGAGAAAGTCC GCTACCTACTATTGTGAGCAGTGGTCTAGTAACTCACTGACTTTTGGGGCGGAAACCAACTGGAGCTGAAGG CAGCGGAACCCAAATCAAGCGACAAGACTCACACTGCCCCCTTGTCCAGCACCGAACTGCTGGGGGAGCC TAGCGTGTCTCTGTTTCCACCAACCAAGGATACACTGATGATCAGCGGACACCTGAGGTCACTTGGGTG GTCTGGAGCTGAGCCACGAGGACCCGGAAGTCAAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTCAAGGTGCAATAATG CTAAACTAAGCTTAGGGAGGAGACAGTACAATAGTACATATAGAGTCTGTGCTGAGTGTGACCGCTCTGCAATCA GGATTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAATGCAAGGTGTCCAAACAGGCGCTGCTGCTCAATCGAGAAGACA ATTTCTAAAGCCAGGGCCAGCCCGAGAACCTCAGGTGTATACACTGCCTCCATCCGGGACGAGCTGACTA AAAACAGGTTCTCTGTGTGTCTGGTGAAGGGTTCTACCATCTGATATTGTGTGGAGTGGGAAAGTAA TGGACAGCCCGAGAAACATTTATGACCTGGCCCTCTGCTGAGTCCGATGGATCTTCTTCTGTGACAGC AAACTGACGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGCAACGCTTTTGTGTTTCACTGATGACAGGCGCTGTC ACAATCATTAACCCAGAAAAGCTGTCTCTCTCCCGCAAG
77.	1065	VH	GATATTAAAGTGCAGCAGAGCGGAGCTGAGCTGGCAGCAGCAGGAGCCAGTGTGAAAATGTATGCAAGACCA GCGGCTACACATTTCACTCGGTATACAATGCACTGGGTGAAGCAGAGACAGGACAGGAGTGGAAATGGATCGG ATATATTAAACCTCTCCGAGGCTACACCACTATAATCAGAAGTTTAAAGACAGGCACTCTGACCAACAGAT AAGAGCTCTCTTACCGCTTACATGCACTGAGTTCACTGACAAAGTGAAGACTCAGCTGTGTACTATTGCGCAA GGTACTATGACGATCATTACTGTCTGATTTATTTGGGGACAGGCACTACCTGACTGTGAGTCTC
78.	1065	VL	GATATCCAGCTGACCAAGTCCCGAGCAATTATGTCGCGCTCTCCGCGAGAAAGTCAACATGACATGCCGCG

			CTTCTAGTTCAGTGAGCTACATGAACCTGGTATCAGCAGAAATCAGGCACCTAGCCCCAAGAGATGGATCTACGACACCTCCAAAGGTCGCATCTGGGGTGCCCTTATAGGTTTCACTGGGTGAGGACCGGACCGGACCTCTCTGACATATAGCTCCATGGAGGCAGAGATGCGCTACCTACTATTGTGACAGTGGTCTAGTAACTCCATGACTTTTG GGGCGGAAACCAACTGGAGCTGAAG
79.	1065	CH2	GCACCCGAACTGCTGGGGGACCTAGCGTGTCTGTGTTCCACCCAAACCAAGGATACACTGATGATCAGCCGGACACCTGAGGTCACTTGGGTGCTGCGAGCTGAGCCACGAGGACCCGAAAGTCAAGTTCACTGGTACGTGGACCGCTCGAAGTGCATAATGCTAAACATAAGCCTAGGGAGGAAACAGTACAATAGTACATATAGAGTCTGTTCAGTGTGACCTCTCTGCATCAGGATTGGCTGAACCGGAAGGAGTACAAATGCAAGGTGTCCAAACAGGCCCTGGCTGTCTCAATCGAGAAGCAATTTCTAAAGCCAAAG
80.	1065	CH3	GGCCAGCCCCGAGAACCTCAGGTGTATACACTGCTCCCTCCATCCCGGACGAGCTGACTAAAAACAGGTCTCTCTGTCTGTGTGGTGAAGGGGTTCTACCCATCTGATATTGTCTGTGGAGTGGGAAAGTAAATGACAGCCCCGAGAACAAATATATGACCTGGCCCCCTGTCTGGACTCCGATGATCTTTCTTTCTGTACAGCAAACTGACAGTGGACAAAGTCCAGATGGCAGGAGGCAACGCTCTTAGTTGTTTCACTGATGACAGAGGCCCTGACAAATCATTACACCCAGAAAGGCTGTCCCTGTCTCCCGC
81.	1067	전장 (Fu 11)	CAGATCGTCTGACACAGAGCCAGCAATCATGTACGCCAGCCCCGGGAGAAAGTCAAAATGACTTGTCTCAGCAAGCTCTCTGTGAGCTACATGAACCTGGTATCAGCAGAAAAAGCGGAACCTCCCCCAAGAGATGGATCTACGACACATCCAAAGCTGGCTCTTGGAGTGCCTGCACACTTCAGGGGACGCGCTCTGGGACCAAGTTATTCACTGACATTTTCGCGCATGGAGGCTGAAGATGCGCGTACTACTATTGCCACAGTGGAGTTCAAAACCAATCACTTTTG GATCTGGCACCAGCTGGAATTAATGCGGAGGAGGCTCCGAGGAGGAGGCTCTGGAGGAGGAGGAGTCAAGGTCAAGCTGACAGCTGACAGCTGCGGAGCTGAGCTGGCAGCAGCAGGAGCAAGTGTGAAAAATGCTCTTAAGGCCAGC GGTCCAGCTGACAGCTGCGGAGCTGAGCTGGCAGCAGCAGGAGCAAGTGTGAAAAATGCTCTTAAGGCCAGC GGCTACACCTTTCACACGCTATACCATGCTTGGGTGAACAGAGACCCGGGACAGGACTGGAATGGATCGGGT ACATTAACTCTAGCCGAGGATACACAACTACAAACGAGAGTTAAAGACAAGGCTACTCTGACACAGATAA GAGCTCTCTTACCGCATATATGACAGTGAAGTCACTGACATCTGAGGACAGTGCCTGTACTATTGCGCTAGG TACTATGACGATCACTACTGTCTGGATTATTGGGGCCAGGGGACTACCTGACCGTGAAGTCTGCGTGGTCTGGAG CTAAATCTCTAGTGAACAGACTCATACCTGCCCCCTTGTCCAGCACCAGAGCTGCTGGGAGGACTTTCGCTGTT CCTGTTTCCACCCAAACCAAGGATACCTGTGATGATCTCCCGGACACCTGAAGTCACTTGGCTGGTCTGGAG GTGTCTCACAGGAGGACCCGAAAGTCAAGTTAACTGGTACGTGGACGCGCTCGAGGTGCATAATGCCAAACCA AGCCAGGAGGAGACAGTCAAACTCCACATATCGCGTGTGTCTGCTGACTGTGCTGACACAGGATTTGGCT GACCCAGGAGGATCAAAATGCAAGGTGAGCAACAGGCCCTGCCTGCTCAATCGAAGAGCAATTAGCAAA GCCAAGGGGAGCAGCCGAGAACCTCAGGTGTACACTTGCTCCATCTCGGGACGAGCTGACCAAAAACAGG TCACTCTCTGTGTCTGTTGAAGGCTTCTATCCAGCGATATTGCTGGAGTGGGAATCCAATGGGACGCC CGAAACAAATATACATGACATGGCCCCCTGTCTGGACTCAGATGGGAGGCTTCTTTCTGTATAGTAACTGACT GTGGACAGTCAAGGTGGCAGCAGGAAAGCTCTTAGTGTGTTCCGTGATGATGAGGCCCTGCACAAATCATT ACACCCAGAAATCTCTGAGTCTGTCAACCCGGCAAG
82.	1067	VL	CAGATCGTCTGACACAGAGCCAGCAATCATGTACGCCAGCCCCGGGAGAAAGTCAAAATGACTTGTCTCAGCAAGCTCTCTGTGAGCTACATGAACCTGGTATCAGCAGAAAAAGCGGAACCTCCCCCAAGAGATGGATCTACGACACATCCAAAGCTGGCTTCTGGAGTGCCTGCACACTTCAGGGGACGCGCTCTGGGACCAAGTTATTCACTGACATTTTCGCGCATGGAGGCTGAAGATGCGCTACCTACTATTGCCACAGTGGAGTTCAAAACCAATCACTTTTG GATCTGGCACCAGCTGGAATTAAT
83.	1067	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCCGAGCTGAGCTGGCAGCAGCAGGAGCAAGTGTGAAAAATGCTCTGTAAGGCCACCGGCTACACCTTTCACACGCTATACCATGCTTGGGTGAACAGAGACCCGGGACGAGGACTGGAATGGATCGG GTACATTAACTCTAGCCAGGATACACAACTACAAACGAGAGTTTAAAGACAAGGCTACTCTGACACAGAT AAGAGCTCTCTTACCGCATATATGACAGTGAAGTCACTGACATCTGAGGACAGTGGCGTGTACTATTGCGCTA GAGTACTATGACGATCACTACTGTCTGGATTATTGGGGCCAGGGGACTACCTGACCGTGAAGTCTCC
84.	1067	CH2	GCACACAGAGTGTCTGGGAGGACCTTCGCTGTTCTGTTTCCACCCAAACCAAGGATACCTCTGATGATCTCCC GGACACCTGAAAGTCACTTGGGTGCTGCGGAGCTGTCTCACAGGAGACCCGAAAGTCAAGTTTAACTGGTACGT GGACCGGCTGAGGTGCATAATGCCAAACCAAGCCAGGAGGAGAACAGTACAACCTCCACATATCGCGCTGTG TCTGTCTGACTGTGTGTCACACAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAACAGGCCCT TGCTGTCTCAATCGAGAAGCAATTAGCAAGGCCAAG
85.	1067	CH3	GGGCGAGCCCCGAGAACCTCAGGTGTACACTCTGCCTCCATCTCGGGACGAGCTGACCAAAAACAGGTCAAGTCTGTGTGTCTGGTGAAGGCTTCTATCCAAAGCGATATTGTGTGGAGTGGGAATCCAATGGGACGCCGAGAAAA CAATTACATGACATGGCCCCCTGTCTGGACTCAGATGGGAGCTTCTTTCTGTATAGTAACTGACTGTGGAC AAGTCAAGCTGGGACGAGGAGAACGCTTTAGCTGTTCCGTGATGATGAGGCCCTGCACAAATCATTACACCC AGAAATCTCTGAGTCTGTCAACCCGGC
86.	1842	전장 (Fu 11)	GATATTACAGTGCACAGAGTCTCTGCTTCACTGGCAGTGAAGCTGGGACAGGAGCAACTATCTCTGCAAAAG CTAGTCAGTCAAGTGGACTATGATGGGACTCCTATCTGAACTGGTACACAGATCCAGGGCAGCCCCCTAA GCTCTGATCTACAGCGCTCAAACTCTGGTGAAGCGCATCCACACAGATTACAGCGGACGCGCTCTGGGACT GATTTTACCTGAAACATTACCCAGTCGAGAAGGTGAGCGCGCTACCTACCATTCGACAGCTTACCGAGG ACCTCTGGACATTCGCGGGGGAATAAATGGAATCAAGGAGGAGGAGGAGTGGCGGAGGAGGCTCAGG AGGAGGAGGAGCCAGGTGACGCTGACGACGAGCGGAGCAGAGCTGTCAGACCAAGGAAGCTCCGTGAAATTT TCCTGTAAAGCATCTGGCTATGCTTTCTTAGTTACTGGATGAATGGGTGAAGCAGAGGCCAGGACAGGCC TGGAATGGATCGGGCAGATTTGGCCCCGGGATGGAGACCACTATATAATGGAAAGTTCAAGGCAAGGCTAC ACTGACTGCAGACGAGTCAAGCTCCACAGCTTATATGACGTGTCTAGTCTGGCCAGCGAGGATTCCGCTGTG TACTTTTGGCAGCAGGAGAGAAACCAAACTGTGGGAGGATCTATTACGCAATGGAGTACTGGGGCCAGGGGA CCACAGTCAACGCTGTCAGGCGCAGCCGAAACCAAACTCTGTGATAAGACCCACACATGCCCCCTCATGTCCAGC ACCTGAGCTGCTGGGAGGACCAAGCGTGTCTCTGTTTCCACTTAAACCTAAGGACACACTGATGATCTCTCGG ACACCCGAAAGTCACTTGTGTGTCTGGATGTGAGCCAGGAGGACCTGAAGTCAAAATCAACTGGTACGTGG ATGGCGTGGAGTGCATAATGCCAAACATAAGCCTAGGGAGGAGAACAGTATAACTCCACTTACCGCGTGTGT TGTCTGTACCGTGTGATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAACAGGCCCTG CCAGCTCCCATCGAGAAGCAATTTCCAAAGCTAAGGGCCAGGCTCGAGAACCACAGGCTTATGTGTACCCAC CCAGCCGGGACGAGGTGACCAAAAACAGGCTTCCCTGACATGTCTGGTGAAGGATTTTATCTTTCTGATAT TGCCGTGGAGTGGGAAAGTAAATGGCCAGCCAGAAAACAATTACAAGACTACCCCTCCAGTGTGGATTCTGAC GGGAGTTTCCACTGTGTGATAACTGACTGTGGATAAGTCAAGTGGCAGCAGGAGAACGCTTTTAGTTGTT CAGTGTGACAGGAGGCTGTGACAAATCAATTACACCCAGAAAGCCTGCTCCCTGCTCTCCCGCAAG
87.	1842	VL	GATATTACAGTGCACAGAGTCTCTGCTTCACTGGCAGTGAAGCTGGGACAGGAGCAACTATCTCTGCAAAAG CTAGTCAGTCAAGTGGACTATGATGGGACTCCTATCTGAACTGGTACACAGATCCAGGGCAGCCCCCTAA

[0422]

			GCTGCTGATCTACGACGCTCAAATCTGGTGAGCGGCATCCACACAGATTACGCGGCAGCGGCTCTGGGACTGATTTAACCTCGAATTCACCCAGTCGAGAAGGTGGACGCCGTACCTACCATTGCGCAGAGCTACCGAGGACCCCTGGACATTGCGCGGGGAACTAACTGGAATCAAG
88.	1842	VH	CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGAGCAGAGCTGGTCAGACCAGGAAGCTCCGTGAAAATTTCTGTGAAGGCATCTGGCTATGCCTTTTCTAGTTACTGGATGAATTTGGTGAAGCAGAGCGCCAGGACAGGCTTGGAAATGGATCGGCGAGATTTGGCCCGGGATGGAGACACCAACTATAATGGAAGTTCAAAGGCAAGGCTACACTGACTGCAGACGAGTCAAGCTCCACAGCTTATATGCAAGCTGTCTAGTCTGGCCAGCAGGATTCGCTGTGTACTTTTGGCCAGCGAGAGAACCACAACTGTGGGCAGGTACTATTACGCAATGGACTACTGGGGCCAGGGGACCAAGTCACCGTGTCAAGC
89.	1842	CH2	GCACCTGAGCTGCTGGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCTAAACCTAAGGACACACTGATGATCTCTCGACACCCGAAGTCACTTGTGTGGTCTGGATGTGAGCCACGAGGACCTGAAATCAAATTCACCTGGTACGTGGATGGCGCTGAGGTGCATAATGCCAAACCTAAGCCTAGGGAGGAAACAGTATACTCCACTTACCGCGTCGTGCTGTCTGACCGTGTGCATCAGGACTGGCTGAAACGGAAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAACAAGGCCGTGCCAGCTCCCATCGAGAAGCAATTTCCAAAGCTAAG
90.	1842	CH3	GGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTCTATGTGTACCCACCCAGCCGGGACGAGCTGACCAAAAACAGGTCTCCC TGACATGTCTGGTGAAGGGATTTTATCCTTCTGATATTGCCGTGGAGTGGGAAAGTAATGGCCAGCCAGAAAA CAAGTACAAGACTACCCCTCCAGTGTGGATTCTGACGGGAGTTTCGCACTGGTCAGTAACTGACTGTGGAT AAGTCAGGTGGCAGCAGGGAACGTCTTAGTGTGTGATGATGCACGAGGCCCTGCACAACTATTACACCC AGAAAAGCCTGTCCCTGTCTCCCGC
91.	1335	전장 (Fu 11)	CAGATTGTCTGTCTCAGAGTCCCGCTATCTGTGCAAGCCCTGGGGAGAAGGTGACCATGACATGCCGAG CCAGCTCCTCTGTGCTCAGCTACATCCACTGGTTCCAGCAGAAGCCAGGCAGTTTCACTTAAACCATGGATCTACGC CACATCTAACCTGGCTAGTGGAGTGCCCGTCCGGTTTCCGGCTCTGGGAGTGGAAACATCATACAGCTGACT ATTTCCAGAGTGGAGGCCGAAGACGCCGTACCTACTATTGCCAGCAGTGGACCTCTAATCCCCCTACATTGC GCGGGGAACCTAAGCTGGAGATCAAAAGGACTGTGGCAGCCCTTCTGTCTTCAATTTTCCACCCAGTGACGA ACAGCTGAATCAGGAACCGCTTCCGTGGTGTGTCTGTGCAACAACTTCTACCCCGCGAGGCAAGGTGCAG TGGAAAGTCGATAACGCCCTGCAGTCCGGCAATTTCTCAGGAGAGTGTGACCGAAGCAGGACTCAAGGATAGCA CATATTCCCTGAGCTCCACTCTGACCTGTCCAAAGCTGATTACGAAAAGCATAAAGTGTATGATGATGAGGT CACCCACCCAGGGGCTGAGTAGTCCCCTCAACAAAGAGTTTCAATAGAGGAGAGTGT
92.	1335	VL	CAGATTGTCTCTCTCAGAGTCCCGCTATCTGTGCAAGCCCTGGGGAGAAGGTGACCATGACATGCCGAG CCAGCTCCTCTGTGCTCAGCTACATCCACTGGTTCAGCAGAAGCCAGGCAGTTTCACTTAAACCATGGATCTACGC CACATCTAACCTGGCTAGTGGAGTGCCCGTCCGGTTTTCGCTCTGGGAGTGGAAACATCATACAGCTGACT ATTTCCAGAGTGGAGGCCGAAGACGCCGCTACCTACTATTGCCAGCAGTGAGCTCTAATCCCCCTACATTCC GCGGGGAACCTAAGCTGGAGATCAAA
93.	1335	CL	AGGACTGTGGCAGCCCCCTTCTGTCTTCAATTTTCCACCCAGTGACGAACAGCTGAAATCAGGAACCCGCTCCG TGGTCTGTCTGTGCAACACTTCTACCCCGCGAGGCAAGGTGCAGTGGAAAGTCGATAACGCCCTGCAGTCC CGCAATTTCTCAGGAGAGTGTGACCGAACAGGACTCAAGGATAGCACATATTTCCCTGAGCTCCACTGTGACC CTGTCCAAAGCTGATTACGAAAAGCATAAAGTGTATGCTGTGAGTCAACCACCGGGGCTGAGTAGTCCCG TCACAAGAGTTTCAATAGAGGAGAGTGT
94.	1342	전장 (Fu 11)	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCCGGAGCTGAACCTGGTCAAACCTGGCGCATCCGTGAAAATGTCTTGCAAGGCTA GTGGCTACACATTCACTTCTCTATAACATGCACTGGGTGAAGCAGACACAGGACGAGGACTGGAGTGGATCGG AGCAATCTACCTCGGAAACCGCGACACTTCTTATAATCAGAAGTTTAAAGGCAAGGCCACCTTGACAGCTGAT AAGAGCTCCTCTACCGCTACATGCACTGAGTTTCACTGACAAGTGAAGACTCAGCAGTGTACTATTGCGCCA GAAGCACTCTACTATGGCGGGATTTGGTACTTCAACGTGTGGGGGGCAGGAACCAAGTCAACCGTGAGCGCCGC TTCCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCACACTGGCACCAAGCTTCAAGTCAACAGCGAGGGAACCAAGCCCTG GGAATGTCTGTGGAAGGACTACTTCCAGAGCCCGCTCACCGTGTCTTGAACAGTGGCGCCCTGACAAAGCGGG TCCATACATTTTCCCGTGTGCTGCACTAGTGGCCTGTACAGCCTGTCAAGCGTGGTCAACCGTCCCTCTCTC TAGTCTGGGAGCTCAGACCTATATCTGCAACGTGAATCACAACCTTCTAATAACAAGGTGCAACAAGAAAGTG GAACCAAAAAGTTGTGATAAGACACATACTTGCACCTTGTCTCTGCACAGAGCTGTGGGAGGACCATCCG TGTCTCTGTTCACCAAAACCAAGGACACTCTGATGATTAGCCGGACTCTCTGAAGTCACTGTGCTGTGCTGT GGCAGTGAGCTCAGGAGACCCGAAGTCAAATTCACCTGGTACGTGGATGGCGTGCAGGTGCATAATGCCAAA ACAAGCCCGCGGAGGACAGTACAACCTCAACATATAGAGTGTGAGCGTCTGACTGTGCTGACCCAGGACT GGTGAGACCGCAAGGAGTATAAATGCAAGGTGTCCACAAGGCCCTGCCCGCACCTATCGAGAAGACTATTTT TAAGCTCAAGGCCAGCTAGGGAAACCAAGGTGACGTGTGCTTCCAAAGCCGCGACGAGCTGACTAAAAAC CAGCTCTCCCTGTGTGTCTGGTGAAGGGGTTCTATCCAGTGTATCGCTGTGGAGTGGGAATCAAATGGAC AGCCCGAGAACAAATTAAGTCACTTGGCCCTGTGTGAGTGTGAGTGGAGCTTCTTCTGTATTCCAAAT CAGCTGGATGAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGAATGTCTTTTCTGTCTGTGATGACAGAGCACTGCAACAT CACTACCCAGAGTCCCTGAGCCTGTCAACCCGCAAA
95.	1342	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCCGAGCTGAACTGGTCAAACCTGGCGCATCCGTGAAAATGTCTTGCAAGGCTA GTGGCTACACATTCACTTCTCTATAACATGCACTGGTGAAGCAGACACAGGACGAGGACTGGAGTGGATCGG AGCAATCTACCTCGGAAACCGCGACACTTCTTATAATCAGAAGTTTAAAGGCAAGGCCACCTGACAGCTGAT AAGAGCTCCTCTACCGCTACATGCACTGAGTTTCACTGACAAGTGAAGACTCAGCAGTGTACTATTGCGCCA GAAGCACCTACTATGGCGGGGATTGGTACTTCAACGTGTGGGGGGCAGGAACCAAGTCAACCGTGAGCGCC
96.	1342	CH1	GCTTCCACAAAAGGACCAAGCGTGTTCCTCACTGGCACCAAGCTTCAAGTCAACCAAGCGGAGGAACAGCAGCCC TGGGATGTCTGGTGAAGGACTACTTCCAGAGCCCGTCAACGTGTCTTGGAAACAGTGGCGCCCTGACAAGCGG GGTCCATACTTTTCCCGCTGTGCTGCACTAGTGGCTGTACAGCCTGTCAAGCGTGGTCAACCGTCCCTTCC TCTAGTCTGGGAGCTCAGACCTATATCTGCAACGTGAATCAACAACTTCTAATACAAGGTGCAACAAGAAAG TG
97.	1342	CH2	GCACAGAGCTGCTGGGAGGACCATCCGTGTTCTGTTTCCACCCAAACCCAGGACACTCTGATGATTAGCC GGACTCTGAAGTCACTTGCCTGCTGGTGGAGCTGAGCCACGAGGACCCCGAAGTCAAATTCACCTGGTACGT GGAATGGCGCTGAGGTGCATAATGCCAAAACAAAGCCCGGGAGGAACAGTACAACCTCAACATATAGAGTCTGTG AGCGTCTGACTGTGCTGCACAGGACTGGTGAACGGCAAGGAGTATAAATGCAAGGTGTCCAACAGGCC TGGCCGACCTATCGAGAAGACTATTCTTAAAGCCAAAG
98.	1342	CH3	GGCCAGCCTAGGGAACCAAGGTGTACGTGCTGCCCTCAAGCCGCGACGAGCTGACTAAAAACAGGTCTCCC TGCTGTGTCTGGTGAAGGGGTTCTATCCAAAGTATATCGCTGTGGAGTGGGAATCAAATGGACAGCCCGAGAA CAATTACTGACTTGGCCCTGTGCTGGAAGTCAAGTGGGAGCTTCTTCTGTATTCCAAACTGACCGTGGAT AAGTCTCGGTGGCAGCAGGGAATGTCTTTTCTGTCTGTGATGACAGAGCACTGCAACATCACTACACCC

				AGAAGTCCCTGAGCCTTGACGACCCCGCG
99.	5239	전장 (Fu 11)		CAGGTCACAGCTGGTTCAGTCCGAGAGGAGTGGTCCAGCCAGGACGGTCACTGAGACTGAGCTGCAAGGCTTC CCGGGTACACTTTCACCCCGATATACCACTCACTGGTGGCGAGGACACAGGAAAGCACTGGAATGGGTTCGG GTACATTAAACCTGACAGGGGATACACAAACTATATACAGAGGTGAAGACAGGTTTCACTATCTTCGCGATT AACACTAAGAATACCCGCTTTCTGACAGTGGACAGCTGGCCGCGGAGATACAGCGGTGTATTTCCTGGCGTCT GATACATATGACATCACTACTGTCTGAGACTTATGGGGCCAGGGGACTCAGTCACTCGATGAGCTCGCATTCAAC TAAGGGACCAAGGCTGTTTCCATGSGCCCTCTAGTAAATCCACATCTGGAGGAACCTGACGCTTGGGATGT CTGGTGCCAGGATTACTTTCAGACGCTGCTACCGTGGAGTGAACCTCCGAGGACCTGACTTCTCGCGTTCATA CTTTCTCCGCTGTGTCGAGTCAAGCGGGCTGTACTCTCTCTCTCTGTGTGTCAAGCTCTGATTTCAAGCTCT GGGACACAGACTTATATCTGCAACGTGAATACCAAGCTAGCAATCAAAGTCGACAGAGGACAGGAGACCAAGCTCTTC AAGAGCTGTGATAACCCATACCTGAGCTCCCTCTGTCTCCAGCAGGAGCAGCAGGAGGACCAAGCTCTTCTCC TGTTTCCACCCAGGCTTAAAGACCACTCGATGATTAGCCGGACCTCGAAGTGACATGTGTGCTGGTGGATGT GTCAACAGGAGAACCGAAGACTCAGGTTCAAGTCAACTGGTACGTGGATGCGTGGAGTGCATTAATCCAGACAAA CTCTAGAGGGAACAGTACAATTCCACATCTATAGGTTGGTGTCTGTCTGACAGTGTCTGACCCAGGATTTGGCTG ACGGAAAGAGGTATAAGTGTCAAAGTGTGTCAATAAGGCTGTGCGGCACTCATGCGAAGAACCAATTTCTAAGG TAAGGGCCAGGATAGGGAACACAGGTTGTCTGTGTATCTCCATCACTCTGGCAGACGTGACAAAGAACCCAGGCT AGTCTGACTTGTGTGTGAAAGGATTTTACCAAGCGATATGGCGTGGAGTGGAAATCCAAATGGCCAGCCGG GAAACAATTATAAGCACACACCCCTGTGCTGGAATCTGTATGGCAAGTTTCGCACTGGTTCAGTAAAGCTGACTGT GGACAATCAAGATGGCAGCAGGGGAACGTCTTTAGTGTCTGTGATGCACTAGGCGCTGTGACAACTTACAT ACCAGAGAGTCTTGAGTCTGTGACCCGGC
100.	5239	VH		CAGGTCACGCTGGTTCAGTCCGAGAGGAGTGGTTCAGCCAGGACGGTCACTGAGACTGAGCTGCAAGGCTTC CCGGGTACACTTTCACCCCGATATACCACTCACTGGTGGCGAGGACACAGGAAAGCACTGGAATGGGTTCGG GTACATTAAACCTGACAGGGGATACACAAACTATATACAGAAGGTGAAGACAGGTTTCACTATCTTCGCGATT AACACTAAGAATACCCGCTTTCTGACAGTGGACAGCTGGCCGCGGAGATACAGCGGTGTATTTCCTGGCGTCT GATCATATGACATCACTACTGTCTGCGACTTATGGGGCCAGGGGACTCAGTCAACGCTGAGTGTCTC
101.	5239	CH1		GCATCACTAAGGGAACCCAGCTGTTTCCATGCGCCCTCTAGTAAATCCACATCTGGAGGAACCTGCGACTTC TGGGATGGTGTGGAAGGATTTCCTCCAGAGCGCTCACCGTGGACTGGAATCTCGGAGCCCTGCACTCTCCGG CGTCCATCACTTTCCTCGCTGTGCTGATCGTCAAGCGGGCTGTACTCTCTGTCTCTGTGGTCAAGTGGCTAGT TCAGGCTGGGAACAGACTTATCTGCAAGTGAATCAAGCCTAGCAATCTAAGGTCAGCAAGGACCTAAGCTTAC
102.	5239	CH2		GCACAGAGGCGACAGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCAAGCCTTAAGACACCCCTGATGATTAGCC GGACCCCTGAAGTGACATGTGTGGTGTGAGTGTGTCAACAGAGGACCCAGAAGTCAAGTTTCCGCTGGATGT GGATGGGCTCAGGTGCGATATGTCGACAAAACTAGAGAGGAACAGTACAATTCCACCTATAGGTTGTGTG TCTGTCTCAGACAGTGTGCACAGGATTTGGCTGAACGGGAAGAGTATAAGTGTCAAAGTGTGCAATTAAGGCTC TGCCCGCACTTACAGGAAACCAATTTCTAAGGCTAA
103.	5239	CH3		GGACCTTGTGTGGAAGAACACAGGTTCTAGTGTCTTCCATCTCGGACGAGCTGACAAAGAACCCAGGTCAGTC TGCAATTTGTCTGTGGAAGGATTTTACCCAGACGATATTGCGGTGGAGTGGAAATCCAAATGGCCCGGAAAA CAATTATAAGACACACACCCCTGTGCTGGAATCTGTATGGCGAGTTTGTGCACTGTGTCAGTAAAGCTGACTGTGGAC AATACAAGATAGTGCAGCAGGGAACTGCTTTAGTGTCTTCCGTAGTCACTGAGCCGCTGACAACTATTACACCA AGAAGTCTCTGAGTCTGTGACCCGGC
104.	3916	전장 (Fu 11)		GAAATGACAGTGTCTGAGCAGCGGAGAGGACTGTGTGACAGCAGGACGGTCCCTGAGACTGTCTTGGCCGCTA TGGGGTCACTTTCACCGATATGACATCACTGGTGGCGAGGACACAGGAAAGCACTGGAATGGGTTCGG TACCATCACTTGGAAATAGTGGATCAATTTGGTATCTGTGACTTCGTGAAAGCGAGGTTTCACAATTCTCACCGCAT AAGCCAAAGAAAGCCTTACTCTGCAGATGAACAGCTTGGCGCCAGGAGACAGCTCTGTACTATTTCGCGCTA AGGATATTCTCAGTACGGGAATCTATCGGAATGTGAGCTGTGGGGCAGGGAAACAGACTCATGTGAGGCTC CGCGCGGGGAGGCTCAGGAGAGGAGGGAGCGAGAGGAGGACCGAAATCGTGTGCACTCAGAGCCCTGCA ACCTTGAGCTGTCTCCAGGAGAGCAGCTACATGAGCTCTCGGCACTCAGATGTGTGTCTATTCTGCTG CATGTACACAGCAGGACCGAGGCGAGGCCCGAGCTGTGATCTTACAGATGCATCCACAGAGCCCATGGCAT CCCGCAAGGTTTTCAGGCGAGGGGTCCGGAACCGACTTTACTCTGACATCTAAGCTCTGAGCCGCAAGAT TTGCGTGTGATTATCTCCAGCAGAGGCTCAATTGGGCTATCACATTTGGCCAGGGGACTCGCCTGSGAGATTA AGGACCGGCAACCAAAAGTCTCTGACAAAAACACACATATGCCCCCTGTTCAGGACACAGCACTCTGGGAG AACCAAGCTGTGTTCTGTCTTCCACCAAGCTTAAGATCTCCCTGATGATTAGGACCCCTGAGSTCAACATGT GTGGTGTGGAGCTGAGCCAGCAGGAGCCCGAAGCTCAAGTTTAACTGTTACGTGAGTGGACGGGCTCGAAGTGCAT ATGCCAGACAAAGCCCGCAGGAAAGTACAATTAATCTACCTACGAGCTGTGAGTGTCTCTGACAGCTCTGCA TCAGGATTTGGCTGAACGGAAAGAGTACAAGTGTCAAAGTGTCCAATAGGCTCTGCTGCTCCACCAATCAGAGAA ACTATTCTTAAGGCCAAAGGGCAGGCCCGGGAACCTCAGGTTCTATGTGTCTGAGCTCATCAGAGAGAGGCTGA CCAAGAACCAAGCTCTCTCTGTGTGTCTGGTGAAGGAGTATACCAATCAGATATCGCTGTGGAGTGGGAAG CAATGGCCAGCCCGGAGACAAATATTCTGACATGCGCCCTGTGTGTGACTCAGATGGAGGCTCTTTCTTGTGAT TCTAAGCTCATTGTGATGGAATAAGGTCGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTTTCTTGTAGTGTGATGCAATGAGGCC TGCAAGTCACTTACCCAGGAACTCACTGAGCTGTGCTCCCTGGCAAA
105.	3916	VH		GAAATGACAGTGTCTGAGCAGCGGAGGAGACTGTGTGACAGCAGGACGGTCCCTGAGACTGTCTTGGCCGCTA TGGGGTCACTTTCACAGATATGCACTCACTGGTGGCGAGGACACAGGAAAGGCACTGGAATGGGTGTCT TACCATCACTTGGAAATAGTGGATCAATTTGGTATGCTGACTTCGTGAAAGCGAGGTTTCACAATTCTCACCGCAT GTGGTGTGGAGCTGAGCCAGCAGGAGCCCGAAGCTCAAGTTTAACTGTTACGTGAGTGGACGGGCTCGAAGTGCAT ATGCCAGACAAAGCCCGCAGGAAAGTACAATTAATCTACCTACGAGCTGTGAGTGTCTCTGACAGCTCTGCA TCAGGATTTGGCTGAACGGAAAGAGTACAAGTGTCAAAGTGTCCAATAGGCTCTGCTGCTCCACCAATCAGAGAA ACTATTCTTAAGGCCAAAGGGCAGGCCCGGGAACCTCAGGTTCTATGTGTCTGAGCTCATCAGAGAGAGGCTGA CCAAGAACCAAGCTCTCTCTGTGTGTCTGGTGAAGGAGTATACCAATCAGATATCGCTGTGGAGTGGGAAG CAATGGCCAGCCCGGAGACAAATATTCTGACATGCGCCCTGTGTGTGACTCAGATGGAGGCTCTTTCTTGTGAT TCTAAGCTCATTGTGATGGAATAAGGTCGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTTTCTTGTAGTGTGATGCAATGAGGCC TGCAAGTCACTTACCCAGGAACTCACTGAGCTGTGCTCCCTGGCAAA
106.	3916	VL		GAAATGAGTGTGCTGACTCAGAGCCTGCAACCTGAGCCTGTGCCAGGAGAGGAGCTCACTGAGCTGTGCTGGCG CATCTCAGATGTGTCTGATTATTTGTGCGATGGTATACAGCAGGAGCCAGGCGAGCCCGACGCTCATGTATCT CGATGCATCCCAACAGGCACTGAGTATCCCGCAAGGTTTCTCAGCAGCGGGCTCGGGAACCGCAATCTTACTCTG ACCATCTCAGCCTGGAGCCCGAAGATTTTCGTGTGTATTAATCTGACAGCAGAGGCTTAATTTGGCTCATACACT TTGGCCAGGGGACTCGCCTGGAGATTAG
107.	3916	CH2		GCACCAAGACTCTGGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCAAGCCTTAAGATACCTGATGATTAGTA GGACCCCTGAGTGTGTGTTGTGTGCTGGAGCTGAGCCACAGGAGCCCGGAAGTCAAGTTTAACTGGTATGAT GGACGGGCTCAGGTGCGATTAATGTCGACAAAAACCCGAGGAAACAGTATAATCTTACTACCAAGCTGTG AGTGTCTCAGCAGTGTGCAATCAGGATTTGGCTGAACGGGAAGAGTACAAGTGTCAAAGTGTGTCATTAAGGCTC TGCTGTCCCAATTCAGGAAACCAATTTCTTAAGGCAAAA

108.	3916	CH3	GGGCAGCCCCGGGAACCTCAGGTCTATGTGCTGCTCCATCCAGAGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTCTCTC TGCTGTGTCTGGTGAAAGGATTCTACCCATCAGATATCGCTGTGGAGTGGGAAAGCAATGGCCAGCCCCGAGAA CAATATATCTGACATGGCCCCCTGTGCTGGACTCAGATGGCAGCTTCTTCTGTACTCTAAGCTGACTGTGGAT AAAGTCGGTGGCAGGAGGGAACGTCTTTCTTGTAGTGTGATGAGGCCCTGCACAATCATTAACCC AGAAGTCACTGAGCCTGTCCCCGGC
109.	2185	전장 (Fu 11)	GATATTACAGCTGACCCAGAGTCTTGCAATCACTGGCTGTGAGCCTGGGACAGCGAGCAACAATCTCCTGCAAAAG CCAGTCAGTCAGTGCATATGATGGCGACTCTTATCTGAACTGGTACCAGCAGATCCCAAGGCGAGCCCCCTAA GCTCTGATCTACGACGCTTCAAACTGTGTGAGCGGCACTCCACACGATTACGCGGACGCGCTCTGGAACC GATTTTCACTGAACATTCAACAGTCGAGAAGGTGGACGCCCTACTACCAATGGCCAGCTCTACAGAGG ACCCCTGGACTTTCCGGCGGGGAACCAACTGGAATCAAGGGAGAGGAGGAGTGGCGGAGAGGCTCAGG AGGAGGAGGAAGCCAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGAGCAGAGCTGGTCAGACCAGGAAGCTCCGTGAAATTT TCCTGTAAAGCTTTCTGGCTATGCAATTTCTAGTTACTTGGATGAATTTGGGTGAAGCAGAGGCGAGGACAGGCCC TGGAATGATCTGGGCGAGATTGGCCCGGGGATGGAGACAACTATAATGAAAGTTCAAAAGGCAAGGCCAC TCTGACCGCTGACGAGTCAAGCTCCACTGCTTATATGCACTGTCTAGTCTGGCAAGCGAGGATTCCGCGCTC TACTTTTGGCTCGGAGAGAAACCAACTGTGGCAGGTACTATTACGCAATGGACTACTGGGGCCAGGGGA CCACAGTCACCTGTGTAAGCGCAGCGCAACCAAACTCTCTGATAAGACACACACTTGGCCCTCCATGTCCAGC ACCTGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTCTGTCTTCCCTTAAACCTAAGGACACTCTGATGATCTCTCGG ACTCCCAAGTCACCTGTGTGTGCTGAGCGTGAGCCAGAGGACCTTGAAGTCAAAATCAACTGGTACGTGG ATGGCGTGCAGGTGCATAATGCCAAAAAAGGCTTAGGGAGGAACAGTATACTCCACATACCGCGTCTGTGTC TGCTCTGACTGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAACAAGGCACTG CCAGCCCCCATCGAGAAGACCATTTCCAAAGCCAGGGCCAGCTCGAGAACCACAGGTCTATGTGTCGCCAC CCAGCCGGGACAGCTGACAAAAACAGGTCTCCCTGTCTGTCTGTGTGAAGGGATTCTACCTTTCTGATAT TGCTGTGGAGTGGGAAAGTAAATGGCCAGCCAGGAAACAAATATCTGACTTGGCCTCCAGTGTGGATTCTGAC GGGAGTTTCTTCTGTACAGTAACTGACCTGGGATAGTACAGGTGGCAGGAGGAAACGCTCTTAGTTGTGT CAGTATGACGAGGCCCTGCACAATCATTAACCCAGAAAGCCTGTCTCTCCCGCAAG
110.	2185	VL	GATATTACAGCTGACCCAGAGTCTTGCAATCACTGGCTGTGAGCCTGGGACAGCGAGCAACAATCTCCTGCAAAAG CCAGTCAGTCAGTGCATATGATGGCGACTCTTATCTGAACTGGTACCAGCAGATCCCAAGGCGAGCCCCCTAA GCTCTGATCTACGACGCTTCAAACTGTGTGAGCGGCACTCCACACGATTACGCGGACGCGCTCTGGAACC GATTTTCACTGAACATTCAACAGTCGAGAAGGTGGACGCCCTACTACCAATGTCAGCAGTCTACAGAGG ACCCCTGGACTTTCCGCGGGGAACCAACTGGAATCAAG
111.	2185	VH	CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGAGCAGAGTGGTCAGACCAGGAAGCTCCGTGAAATTTCTGTAAGGCTT CTGGCTATGCTTTCTAGTTACTTGGATGAATTTGGGTGAAGCAGAGGCGAGGACAGGCGCTGGAATGGATCGG CGAATTTTGGCCCGGGATGGAGACAACTATAATGGAAGTTCAAAAGCAGGCGCACTCTGACCGCTGAC GAGTCAAGCTCCACTGCTTATATGCACTGTCTAGTCTGCAAGCGAGGATCCGCGCTTACTTTTGGCTC GGAGAGAAACCAACTGTGGGAGGTAATTAACGCAATGGACTACTGGGGCCAGGGGACCAAGTACCCGT GTCAAGC
112.	2185	CH2	GCACCTGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTCTGTTTCCCTTAAACCTAAGGACACTCTGATGATCTCTC GGACTCCCGAAGTCACCTGTGTGTGCTGAGCGTGAGCCACGAGGACCTGGAAGTCAAAATCAACTGGTACGT GGATGGCGCTGAGGCTGCATAATGCCAAAAAAGGCTTAGGGAGGAACAGTATACTCCACATACCGCGCTCGT TCTGTCTTCACTGTGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAACAAGGCAC TGCCAGCCCCCATCGAGAAGACCATTTCCAAAGCCCAAG
113.	2185	CH3	GGCAGCCTCGAGAACCACAGGTCTATGTGCTGCCACCCAGCCGGACGAGCTGACAAAAAACAGGTCTCC TGCTGTGTCTGGTGAAGGATTCTACCTCTCTGATATTTGCTGTGGAGTGGGAAAGTAAATGGCCAGCCAGAAAA CAATATCTGACTTGGCTCCAGTGTCTGATCTGACGGGAGTTCTTTCTGTACAGTAACTGACCGTGGAT AAGTCAACGCTGGCAGCAGGGAACGCTTTAGTTGTCTAGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCATTAACCC AGAAAGCCTGTCCCTGTCTCCGGC
114.	5242	전장 (Fu 11)	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCCGAGCCGAACCTGGTCAGACCCCGGAGCTCCGTGAAATACAGCTGCAAGGCC CCGCTATGCTTTCTAGTTACTGGATGAACCTGGGTGAAGCAGAGGCTGGGCAAGGACTGGAATGGATCGG GCAGATTGGCCAGGCGACGGGATACAACTATAATGGGAAGTTCAAAGGAAGGCAACACTGACTGCCGAC GAGTCAAGCTCCACTGCTTATATGCACTGTCTAGTCTGGCTTCAGAGGATAGCGCAGTGTACTTTTGGCCCC GGAGAGAAACCAACTGTGGGCCGCTACTATTACGCAATGGACTTTGGGGACAGGGCACCACAGTCAAGT GTCAAGCGCTCTACTAAGGGCTAGTGTGTTTCCACTGGCTCCCTCTCTAAGAGCACATCCGAGGAACT CGAGCTCTGGGATGTCTGTGGAAGGATTACTTCCAGAGCCCGTCAACAGTGTCTTGAAGTCTGGCGCTCTGA CTAGCGGGGTTCAACCTTTCTGCACTGTCTGAGAGTTTCAAGCCTGTATAGCCTGAGCTCCGTGGTCAACGT GCCACTAGTCTCACTGGGACCCAGACATACATCTGCAACGTGAATCAACAACCAAGCAATACAAAGGTGAG AAGAAAGTGAACCAAGCTGTGATAAGACTCATACCTGCCCTTGTCTCTGACAGGCGAGCAGGAG GACCAGCGTGTCTCTGTTTCCACCCCAACCTAAGGACACACTGATGATTTCCGCAACCCAGAGTGAATG CGTGGTCTGTCTGTGATCTCAGGAGACCCGAAGTCAAAATCAACTGTGATGATGGGTTGAGGTGCAT AATGCCAAACCAAGCCAGGGAGGAACAGTATAATTCACCTTACCGCTCGTGAGCTCTGACCGTCTGC ACCAGGATTGGCTGAACGGAAGGAGTACAAATGCAAGGTGTCAACAAGGCTCTGCCCGCACTATCGAGAA GACCATTTTCAAAGCTAAGGGCCAGCTCGAGAACCACAGGTCTATGTGTACCTTCCATCCGGGACGAGCTG ACCAAAACAGGCTCTCTGACATGTCTGTGGAAGGGGTTTATCCAGTGATATTGGCGGTGGATGGGAAA GCAATGGACAGCCTGAAAACAAATTAAGACTACCCCTTGTGCTGGACAGTGTGGAATCATTCGCACTGTG CTCCAACTGACTGTGGAAGTCTAGTGGCAGCAGGGCAACGCTTTTCAATGTAGCGTGATGATGAGGCC CTGCACAATCATTAACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGTCCCGC
115.	5242	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCCGAGCCGAACCTGGTCAGACCCCGGAGCTCCGTGAAATACAGCTGCAAGGCC CCGCTATGCTTTCTAGTTACTGGATGAACCTGGGTGAAGCAGAGGCTGGGCAAGGACTGGAATGGATCGG GCAGATTGGCCAGGCGACGGGATACAACTATAATGGGAAGTTCAAAGGAAGGCAACACTGACTGCCGAC GAGTCAAGCTCCACTGCTTATATGCACTGTCTAGTCTGGCTTCAGAGGATAGCGCAGTGTACTTTTGGCCCC GGAGAGAAACCAACTGTGGGCCGCTACTATTACGCAATGGACTTTGGGGACAGGGCACCACAGTCAAGT GTCAAGC
116.	5242	CH1	GCCTCTACTAAGGGCTAGTGTGTTTCCACTGGCTCCCTCTCTAAGAGCACATCCGAGGAACTGCAAGCTC TGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCAGAGCCCGTCAAGTGTCTTGAACCTGGCGCTCTGACTAGCGG GGTCCACACTTTCTGCACTGTCTGAGAGTTCAGGCTGTATAGCTGAGCTCCGTGGTCAACGTGCCATCT AGTTCACTGGGAGCCAGACATACATCTGCAAGTGAATCAACAACCAAGCAATCAAAAGGTGACAAAGAAAG TG

[illegible]

- 68 -

			CACATCCAAGCTGGCTTCTGGAGTGCTGCACACTTCAGGGGCGAGCGCTCTGGGACCAGTTATTCACTGACA ATTTTCGGCATGGAGGCTGAAGATGCGCTACATACTATTGCCAGCAGTGGAGTTCAAACCCATTCACTTTTG GATCTGGCACCAGCTGGAATTAAT
136.	5238	VH	CAGGTGACAGCTGCAGCAGTCCGAGCTGAGCTGGCAGCAGCAGGAGCAAGTGTGAAAATGTCTGTAAGGCCA GCGGCTACACCTTACACAGGTATACCATGTCATTGGGTGAAAACAGAGACCCGGGACGGAGCTGGAATGGATCGG GTACATTAACTCTAGCCGAGGATACACAACTACAAACAGAGTTTAAAGACAAGGCTACTCTGACCAACAGAT AAGAGCTCCTCTACCGCATATATGCGAGCTGAGTTCACTGACATCTGAGGACAGTGCCTGTACTATTGCGCTA GGTACTATGACGATCACTACTGTCTGGATTATTGGGGCCAGGGGACTACCTTGACCGTGAGCTCC
137.	5238	CH2	GCACCAGAGCTGCTGGGAGGACCTTCGCTGTTCCTGTTTCACCCAAACCAAAGGATACTCTGATGATCTCCC GGACACCTGGAAGTCACTTTCGCTGGTCTGGAGCTGTCTCAGCAGGACCCCGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGCGCTCGAGGTGCATAATGCCAAACCAAGCCCGAGGAGGAAACAGTACAACCTCCACATATGCGCTCGTG TCTCTCTGACTGTGTGCACAGGATTGGCTGAACGGCAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAACAGGCC TGCTGTCTCAATCGAGAAGACAATTAGCAAGCCAG
138.	5238	CH3	GGGCGAGCCCGAGAACCTCAGGTCTACGTGCTGCCTCCATCTCGGACGAGCTGACTAAAAACAGGTCAGTC TGCTGTGTCTGGTGAAGGCTTCTATCCAAGCGATATTGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGGCGAGCCGAAAA CAATTACCTGACTTGGCCCCCTGTCTGGACTCAGATGGGAGCTTCTTCTGTATAGTAACTGACCGTGAC AAGTCAACGCTGGCAGCAGGGAACGCTTTAGTGTTCGTGATGATGAGGCCCTGCACAATCATTACACCC AGAAATCTCTGAGTCTGTCAACCGG
139.	2167	전장 (Fu 11)	CAGATCGTCTGCACACAGAGCCAGCAATCATGTGAGCTCAGCCCGGCGAGAAAGTCAAACTGACTGTCTCAG CAAGCTCTCTGTGAGCTACATGAATGGTATCAGCAGAAAAGCGGAACCTCCCCAAGAGATGGATCTACGA CACATCCAAGCTGGCTTCTGGAGTGCTGCACACTTCAGGGGCGAGCGCTCTGGGACCAAGTTATTCACTGACA ATTTTCGGCATGGAGGCTGAAGATGCGCTACTACTATTGCCAGCAGTGGAGTTCAAACCAATTCACTTTTG GATCTGGCACCAGCTGGAATTAATGCGGAGGAGGCTCCGAGGAGGAGGCTGAGGAGGAGGAGTCA GGTGAGCTGCAGCAGAGCGGAGCTGAGCTGGCAGCAGCAGGAGCAAGTGTGAAAATGTCTGTAAGGCCAGC GAGCTCTCTCTACCGCATATATGCGAGCTGAGTTCACTGACATCTGAGGACAGTGCCTGTACTATTGCGCTAGG TACTATGACGATCACTACTCCTGGATTATTGGGCGCAGGGACTACCTGACAGTGAGCTCCGCGAGCCGAACT CTAAATCTGTGACAGAGCTACATCTGCCCTCTGTCCAGCAGCAGAGCTGCTGGGAGGACCTAGCGTGT CCTGTTTCCACCCAAACCAAGGATACCTGTGATGATCTCCGCGACACTGAACTCACTTGTGTGTCTGTGAG GTGTCTCACTGAGGACCCGAGTCAAGTTTAACTGTGACGTGAGCGCTGAGGAGTGCATAATGCCAAACCA AGCCAGGGAGGAGCAGTACAACCTCCACATATCGCGTCTGTCTGTCTGACTGTCTGCACAGGATGTGCT GAACGCGCAAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAACAGGCGCTGCTGCTCCAACTGAGAAAGCAATTAGCAAA GCCAAGGGGAGCCCGAGAACCTCAGGTCTACGTGCTGCTCCATCTCGGACGAGCTGACTAAAAACAGG TCAGTCTGCTGTCTGTGTAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATTGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGGCGAGC CGAAACAAATTAACCTGACTTGGCCCCCTGTCTGGACTCAGATGGAGCTTCTTCTGTATAGTAACTGACC GTGGAACAAGTCAAGGTGGCAGCAGGGAACGCTTTAGTGTTCGTGATGATGAGGCCCTGCACAATCATT ACACCCAGAAATCTCTGAGTCTGTACCCCGCAG
140.	2167	VL	CAGATCGTCTGCACAGAGCCAGCAATCATGTGAGCTCAGCCCGGCGAGAAAGTCAAACTGACTGTCTCAG CAAGCTCTCTGTGAGCTACATGAATGGTATCAGCAGAAAAGCGGAACCTCCCCAAGAGATGGATCTACGA CACATCCAAGCTGGCTTCTGGAGTGCTGCACACTTCAGGGGCGAGCGCTCTGGGACCAAGTTATTCACTGACA ATTTTCGGCATGGAGGCTGAAGATGCGCTACTACTATTGCCAGCAGTGGAGTTCAAACCCATTCACTTTTG GATCTGGCACCAGCTGGAATTAAT
141.	2167	VH	CAGGTGACAGCTGCAGCAGAGCGGAGCTGAGCTGGCAGCAGCAGGAGCAAGTGTGAAAATGTCTGTAAGGCCA GCGGCTACACCTTACACAGGTATACCATGTCATTGGGTGAAAACAGAGACCCGGGACGGAGCTGGAATGGATCGG GTACATTAACTCTTCCGAGGATACACAACTACAACAGAGTTTAAAGACAAGGCTACTCTGACCAACAGAT AAGAGCTCCTCTACCGCATATATGCGAGCTGAGTTCACTGACATCTGAGGACAGTGCCTGTACTATTGCGCTA GGTACTATGACGATCACTACTCCTGGATTATTGGGGCCAGGGGACTACCTGACAGTGAGCTCC
142.	2167	CH2	GCACCAGAGCTGCTGGGAGGACCTAGCGTGTTCCTGTTTCACCCAAACCAAAGGATACTCTGATGATCTCCC GGACACCTGGAAGTCACTTGTGTGTCTGGAGCTGTCTCAGCAGGACCCCGAAGTCAAGTTTAACTGGTACGT GGACGCGCTCGAGGTGCATAATGCCAAACCAAGCCCGAGGAGGAAACAGTACAACCTCCACATATGCGCTCGTG TCTCTCTGACTGTGTGCACAGGATTGGCTGAACGGCAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAACAGGCC TGCTGTCTCAATCGAGAAGACAATTAGCAAGCCAG
143.	2167	CH3	GGGCGAGCCCGAGAACCTCAGGTCTACGTGCTGCTCCATCTCGGACGAGCTGACTAAAAACAGGTGAGTC TGCTGTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCAAGCGATATTGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGGCGAGCCGAAAA CAATTACCTGACTTGGCCCCCTGTCTGGACTCAGATGGGAGCTTCTTCTGTATAGTAACTGACCGCTGGAC AAGTCAAGGTGGCAGCAGGGAACGCTTTAGTGTTCGTGATGATGAGGCCCTGCACAATCATTACACCC AGAAATCTCTGAGTCTGTCAACCGG
144.	3320	전장 (Fu 11)	GAAATCCAGCTGTGTCAGTCCGAGGAGGACTGGTGACGACAGGAGGCTCACTGAAACTGAGCTGCGCGCTT CCGGTTCACCTTTTAAACAGTATGCAATGAATTGGGTGCGGAGGACACAGGGAAGGAGCTGGAATGGGTGGC CCGATCAGATCTAAGTACAACAACTACGCTACCTACTATGCAGACAGTGTGAAGGATAGGTTCAAAATTTCT CGCGACGATAGTAAAAACACTGCTTACCTGCAGATGAACAATCTGAAGACAGAGGACACTGCAGTCTACTATT CGGTGAGACACGGAACCTTTGGCAATAGTACATCTCCTATTGGGCATCTGGGGACAGGGAACCTGGTCA AGTGAGCTCCGAGGAGGAGGACGCGAGGAGGAGGCTCTGGGGAGGCGGGAGTCAAGTGTGTGTCAACCCAG GAGCCCTCACTGACAGTCAAGCTGAGCCCTGGAGGCACTGTGACCTGACATGTGGGTCTAGTACCGGAGCCGTGACAT CTGGCAACTATCCCAATTGGGTGAGCAGAACTGGACAGGCTCCACGAGGACTGATTGGAGGAACAAAGTT CTGGCCCCCGAACTCTGCTCGATTTCGGCTCTCTGCTGGGAGGGAAGCAGCACTGACCTGAGCGGA GTGACGCTGAGGATGAAGCCGAGTACTATTGCGTGTGTGGTACAGCAACAGATGGGTGTTCGGAGGCGGGA CAAAGCTGACTGTGTGGCTGAGAGCCAAAGTCAAGCGACAAACTCACACTGCCCCACCTGTGTCAGCTCC AGAAGCTGAGTGGAGGACATCCGTGTCTGTTCACCCAAAGCCAAAGATACACTGATGATCTCTCGCACT CCCAGGTCACCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT GCGTGTGAAGTGCATAATGCCAAGACCAACCTCGAGAGGAAACAGTATAATTCAACTTACCGGGTGTGTGTGT CCTGACCGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT GCCCAATGCAAAACCAATTAGCAAGGCTAAAGGGCAGCAGAGAGCCCAAGGTCTACGTGTATCTCCAA GCAGGAGCAACTGACCAAGAACCAAGGTCTCCCTGACATGTCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT AGTGGATGGGAGTCAAATGACAGCAGGAAACAATTACAGACCAACCCCTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT

			AGTTTCGCACTGGTCTCCAAGCTGACCGTGGATAAATCTAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTTAGCTGTTCGGTGATGTCATGAAGCCCTGCACAATCATTACACACAGAAGTCTCTGAGTCTGTCAACCCGGCAAA
145.	3320	VH	GAACTCCAGCTGGTTCGAGTCCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGGTCTACTGAACTAGCTGCGCGCTTCCGGCTTCACTTTTAACAAGTATGCAATGAATTTGGTGCAGCAGCACAGGGAAGGACTGGAATGGTGGCCGGATCAGATCTAAGTACAAACACTACGCTACCTACTATGACAGCAGTGTGAAGGATAGGTTCAAAATTTCTCGCGACGATAGTAAAAACACTGCTTACCTGCAGATGAACAATCTGAAGACAGAGGACACTGCAGTCTACTATTGCGTAGACACAGGAACTTTGGCAATAGCTACATCTCTATTGGGCATCTGGGGACAGGGAACCTGGTCAAGTGAGCTCC
146.	3320	VL	CAGACTGTGGTCAACCCAGGAGCCCTCACTGACAGTCAGCCCTGGAGGCACTGTGACCTGACATGTGGGTCTAGTACCGGAGCGGTGACATCTGGCAACTATCCCAATTGGGTGCAGCAGAAACCTGGACAGGCTCCACGAGGACTGATTGGAGGAAACAAGTTCTTGGCCCCGGAACTCTGCTCGATTTCGGGCTCTCTGCTGGGAGGGAAGCAGCACTGACCCCTGAGCGGAGTGACGCTGAGGATGAAGCGAGTACTATTGCGTGTGTGTCACAGCAACAGATGGGTGTTCCGAGGCGGGACAAAGCTGACTGTGCTG
147.	3320	CH2	GCTCCAGAAGCAGCTGGAGGACCATCCGTGTTCTGTTTCCACCCAAAGCCAAAGATACACTGATGATCTCTCGACTCCCGAGGTCACTGTGTGGTGTGAGTGTGTACACAGAACCCCTGAGGTCAAGTTTAACTGGTACGTGGATGGCTCGAAGTGCATAATGCCAAGACCAACCTCGAGAGGAACAGTATAATTCAACTTACCGGCTCGTAGCGTCCCTGACCGTGTGCTATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAGTCAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCACATGCTGCCCAATCGAAAAACCATTAGCAAGGCTAAA
148.	3320	CH3	GGGACGCCAAGAGAGCCCAAGTCTACGTGTATCTTCCAAAGCAGGACGAACTGACCAAGAACAGGTTCTCCCTGACATGTCTGGTGAAGGGTTCTATCTTAGTGATATGTCAGTGGAAATGGGAGTCAAAATGGACAGCCAGAGAACAAATTACAGACCAACCCCTGTGCTGGACTGTGATGGCAGTTTCGCACTGGTCTCAAGCTGACCGTGGATAAATCTAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTTAGCTGTTCGTGATGCATGAAGCCCTGCACAATCATTACACACAGAAGTCTCTGAGTCTGTCAACCCGGC
149.	5241	전장 (Fu 11)	CAGGTCCAGCTGCAGCAGAGCGGAGCCGAATCTGGTCAGACCCCGGAGCTCCGTGAAAAATCAGTTGCAAGGCTTCAGGCTATGATCTCTAGTTTACTGGATGAATGGGTGAAGCAGAGGCTTGGGAGGAGTGAATGGATCGGCGAGATTTGGCCAGGCGACGGGATACAAACTATAATGGGAAGTTCAAGGAAAGGCCACACTGACTGTCTGACGAGTCAAGCTCCACTGCATATATGCAGCTGTCTAGTCTGGCATCTGAGGATAGTGCCTGTACTTTTGGCTGGAGGAAACCAACTGTGGGCCGTACTATTACGCCATGGAATTTGGGGACAGGGCACCACTGACATCAGTGTCAAGCGTGAACCTTCCGTGTTTCCACTGGCACCTTCCCTTAAGAGCACATCCGGAGGAACCTGCAGCTCTGGATGTCTGTGAAGGATTAATCCAGAGCCGCTCAGAGTGTCAATGGAAACAGCGGCACTGATAGCGGGTCCACACCTTCTGCGCTGTGAGAGTTTCAAGGCTTATTTCCCTGAGCTCCGTGACCTGCCATCTAGTCTACTGGGACCCAGACATACATCTGCAAGCTGAATCACAACCATCCAATAACAAGGTCGACAAAGAGTGAACCCAAATCTTGATGAAGACTCATACCTGCCGCCCTTGTCTCTGCTCCAGAGCTGTGGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCAACCTAAGGACACACTGATGATTAGCCGAACCCAGAAGTGACATGCGTGGTCTGGAGCTGAGCCACAGGAGACCCGAAGTCAAAATCACTGGTACGTGGATGGGGTCTGAGGTGCATAAATGCCAAACCAAGCCAGGGAGGAACAGTATAATTTCTACTTACCGCTGTGAGTGTCTTGCACCGTGTGACACGAGTCTGGTGAACGGAAGAGGTACAAATGCAAGGTGTCCAACAAGGCACTGCCGCCCTTATCGAGAAAGCCATTTCTAAAGCTAAGGGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTCTATGTGTACCTCCAAGTGGGACGAGCTGACCAAAACAGGTCAAGCTGACATGTCTGGTGAAGGGGTTTATCTCCCTCCGATATTGCAAGTGGAGTGGGAATCTAATGGAGCCTGAAAAACAATTACAGACTACCCCCCTGTGCTGGACTCCGATGGATCTTTGCGCCTGGTCTCAAACTGACTGTGGATGAAGGAGGAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTTCTGTAGTGTGATGCATGAGGCTCTGCACAATCATTACCCAGAAGTCACTGAGCCTGTCCCCGGC
150.	5241	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGAGCGGAGCCGAATCTGGTCAGACCCCGGAGCTCCGTGAAAAATCAGTTGCAAGGCTTCAGGCTATGATCTCTAGTTTACTGGATGAATGGGTGAAGCAGAGGCTTGGGAGGAGTGAATGGATCGGCGAGATTTGGCCAGGCGACGGGATACAAACTATAATGGGAAGTTCAAGGAAAGGCCACACTGACTGTCTGACGAGTCAAGCTCCACTGCATATATGCAGCTGTCTAGTCTGGCATCTGAGGATAGTGCCTGTACTTTTGGCTGGAGGAAACCAACTGTGGGCCGTACTATTACGCCATGGAATTTGGGGACAGGGCACCACTGACAGTGTCAAGC
151.	5241	CH1	GCTAGCACTAAGGGCCCTCCGTGTTTCCACTGGCACCTCCTTAAGAGCACATCCGGAGGAACCTGCAGCTCTGGGATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCAGAGCCCGTCAACAGTGTCTATGGAACAGCGGCGCACTGACTAGCGGGTCCACACCTTTCTGCGCTGTGCAAGGTTTCAAGGCTGTATTCCTGAGCTCCGTGGTCAAGGTCACCTGTAGTTACTGCTGGGACCCAGACATACATCTGCAACGTGAATCACAACCATCCAATAACAAGGTGACAGAGAAAGTG
152.	5241	CH2	GCTCCAGAGCTGCTGGGAGGACCAAGCGTGTCTGTTTCCACCCAAACCTAAGGACACACTGATGATTAGCCGAACCCCAAGATGACATGCGTGGTGTGAGCTGAGCCACAGGAGCCCGAAGTCAAAATCAACTGGTACGTGGATGGGGTCAAGTGCATAATGCCAAACCAAGCCAGGAGGAAACAGTATAATTCTACTTACCGCTCGTGAAGTGTCTGACCGTGTGACCAAGGACTGGCTGAACGGAAGAGTACAAATGCAAGGTGTCCACACAGGCATGCCCCCCTATCGAGAAGACCATTTCTAAGCTAAG
153.	5241	CH3	GGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTCTATGTGTACCTCCCAAGTCGGGACGAGCTGACCAAAACCAAGTCAAGCTGACATGTCTGGTGAAGGGGTTTATCCCTCCGATATTGCAAGTGGAGTGGGAATCTAATGGACAGCCTGAAAACAATTACAGACTACCCCCCTGTGCTGGACTCCGATGGATCTTTGCGCCTGGTCTCAAACTGACTGTGGATGAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTTCTGTGTAGTGTGATGCATGAGGCTCTGCACAATCATTACACCCAGAAGTCACTGAGCCTGTCCCCGGC
154.	3322	전장 (Fu 11)	GAAATCCAGCTGGTGTGAGTCTGGAGGAGGACTGGTGAAGCCAGGAGGAGTCTGAAACTGTCTGCGCGCTACGCGGTATACCTTCAAGCTACGTCATGCACTGGGTGAGGCAGGCACAGGGAAGGAGTGAATGGATCGGCTATATTAAATCCCTACACAGCAGGACTAAGTATAATGAGAAATTTCAAGGCGAGGTGACCATCAGTCCGATAACTTATTAAGTACAGCTACATGAGCTGTCTAGTCTGCGCAGCGAAGACACAGCAATGTACTATTGCGCCAAGGAGACATACTATTACGGAATCGCGTGTTCGATTAATGAGGCGAGGGACCTGGTCAAGTGTCAAGCGGAGGCGGGGAAGTGGAGGAGGAGGCTCAGGAGGAGGAGGAGCGACATCGTGTATGACCAAGTCCCTGTCTACATCTGAGCCCGAGCGAGCGGCAACTCTGTCTGTAGATCTCTAAGTCTCTGACAGAACTGAATGGAAACACCTATCTGTACTGGTTTCAGCAGAAACAGGCCAGAGCCCCAGCTGTGATCTATAGAAATGTCCAATCTGAACTCTGGCGTGTGATAGGTTCTCCGATCTGGCAGTGGGACCGAGTTCAACCTGACCAATAGTTCACTGAGCCAGAAGACTTCCCGTGTATTACTGCAATGCAGCACTGGAGTACCCATCACTTTTGGAGCTGGCACAAGCTGGAGATCAAGGAGCGGAACCAAGAGCTCCGATAAAACACATCTGCCCCACTTGTCCAGCAGCAGAGCTGAGGAGGACCAAGCGTGTCTGTTTCCACCCAGCCTAAGACACCCCTGATGATCTCCCGACTCCCAGGTCACCTGTGTGGTGTCTAGTCAAGTCAAGTCAATGGTACGTGGATGGC

			TCGAAGTGCATAACGCTAAGACAAAACCCGAGAGGAAACAGTATAACAGTACATACCGGGTCGTGTCAGTGCCT GACCGTCTCGACACAGGATTGGCTGAATGAAAGGAGTACAAAGTGCAAGTGTCTAACAGGGCCCTGCCTGCT CCAATCGAGAAAACCCATTAGCAAGGCTAAAGGCCAGCCCGCGAACCTCAGGTCTATGTGTCGCCCTCAAGCC GGAGTGGAGTGAACAAAGAAATCAGGTCTCCCTGCTGTGTCTGGTGAAGGGTTCTACCTTCTGACATTGTCAGT GGAGTGGGAAAGTAAACGAGCAGCAGAGAAACAATATCTGACATGGCCCCCTGTCTGGACTCCGATGGGCTCT TTCTTTCTGTGACAGCAAGCTGACTGTGGACAAATCCAGATGGCAGCAGGGAAATGTCTTTTCTGTCTGTGA TGCACTGAAGCCCTGCACAACTTACACCCAGAAGAGTCTGTCACTGAGCCCTGGCAAA
155.	3322	VH	GAAGTCCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGACTGGTGAAGCCAGGAGGAGTCTGAACTGTCTATGCGCGCTA GCGGGTATACCTTACAAAGCTACGTCTGCTGCTGGTGGAGGACGACACAGGGAAGGAGTGGAAATGATCGG CTATATTAATCCCTACAAACGACGGGACTAAGTATAATGAGAAATTTCAAGGGCAGGGTGACCATCAGCTCCGAT AAGTCTATTAGTACAGCCTACATGGAGCTGTCTAGTCTGCGCAGGAAAGACACAGCAATGTACTATTGCGCCA GGGGACATACTATTACGGAACCTCGCGTGTGATTACTGGGGCCAGGGGACCTTGGTCCAGATGTCAAGC
156.	3322	VL	GACATCGTGATGACCCAGTCCCTGCTACACTGTCACTGAGCCAGGCGAGCGGCACTCTGTCTGTAGAT CCTCTAAGTCTCTGAGAACGTGAATGGAACACCTATCTGTACTGGTTTCAGCAGAAACAGGCCAGAGCCC CCAGCTGTCTGATCTATAGAATGTCCAATCTGAACTCTGGCGTGCCTGATAGGTTCTCCGGATCTGGCAGTGGG ACCGAGTTCAACCTGACCAATTAGTTCATGGAGCCAGAAAGACTTCGCCGTGTATTACTGCATGCAGCACTGG AGTACCCTCACTCTTTGGAGCTGGCACCAGCTGGAGATCAAG
157.	3322	CH2	GCACAGAGAGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTCTCTGTTTCCACCCAAAGCCTAAAGACACCTGATGATCTCCC GGACTCCCGAGGTCACTGTGTGTCGTGTCAGTGAGCCACGAGGACCTGAAAGTCAAGTTCAATTGGTACGT GGATGGCGTGAAGTGCATAACGCTAAGACAAAACCCGAGAGGAAACAGTATAACAGTACATACCGGGTCTGT TCAGTGTCTGACCGTCTGACACGAGATTGGCTGAATGGAAGGAGTCAAGTGCAAGTGTCTAAACAGGCC TGCTGCTCTCAATCGAGAAACCATTAGCAAGGCTAAA
158.	3322	CH3	GGCCAGCCCGCAACCTCAGGTCTATGTGTGCTCCTCAAGCCGAGATGAGCTGACAAAGAATCAGGTCTCCC TGCTGTGTCTGGTGAAGGGTTCTACCTTCTGACATTCGAGTGGAGTGGGAAAGTAAACGAGCAGCAGAGAA CAATTAATCTGACATGGCCCCCTGTCTGGACTCCGATGGCTCTTTCTTTCTGTACAGCAAGTGAATGTGGAC AAATCCAGATGGCAGCAGGGGAATGTCTTTCTGTCTGTGATGCATGAAGCCTGCACAACTTACACCC AGAAGAGTCTGTCACTGAGCCCTGGC
159.	2175	전장 (Fu 11)	GACATTACAGTGAACCCAGAGTCTGCTTCACTGGCAGTGAAGCTGGGACAGCGAGCAAACTCTCTGCAAG CTAGTCACTCAGTGGACTATGATGGCGACTCCTATCTGAACTGGTACAGCAGATCCAGGGCAGCCCCCTAA GCTCTGATCTACAGACGCTCAAATCTGCTGAGCGGCTCCACACAGATTACGCGCAGCGGCTCTGGAAC GATTTTACACTGAACATTCAACCACTCGAGAAGTGGACGCGCTACCTACATTGTCAGCAGTCTACAGAGG AACCCTGGACTTTTGGCGGGGAACCAACTGGAATTAAGGAGGAGGAGCAGTGGCGGAGGAGGCTCAGG AGGAGGAGGAAGCCAGGTGCGCTGCGAGCAGGAGCGAGCAGAGTCTGTCAGACCAAGGAGCTCCCTGAAAT TCTCTGTAAGGCATCTGGCTATGCTTTTCTAGTTACTGATGAATGGGTGAAGCAGAGCCGAGCAGGGCC TGAAGATGATCGGGCAGATTGGCCCGGGGATGGAGACCAAACTATATGGAAGTTCAAAGGCAAGGCTAC TCTGACCCGAGAGCAGTCAAGCTCCACTGATATATGACAGTGTCTAGTCTGGCCAGGAGGATTCGCTGTG TACTTTTGGCAGCGAGAGAAACCAACTGTGGGCAAGTACTATTACGCCATGGACTACTGGGCGAGGGGA CCACAGTCAACGCTGCAAGCGCAGCGCAACCAATCTCTGATAAGACACACACTTGCCTCCATGTGTCAGC TCTGTAGTCTGTGGGAGGACCAAGCGTGTCTCTGTTTCCACCTAAACCTAAGGACACTCTGATGATCTCTCGG ACTCCCGAAGTCACTGTGTGTGTCGTGATGTGAGCCACGAGGACCTGAAAGTCAAACTCACTGGTACGTGG ATGGCGTCAAGGTGCATATATGCAAAAACCAAGCTAGGGAGGAAACAGTATAACTCCACATACCGCGTCTGTG TGCTCTGACTGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAACAGGCCCTG CCAGCTCCCATCGAGAAGACCATTTCCAAAGTAAAGGCCAGCTCGAGAACCAACAGGTCTATGTGCTGCGAC CCAGCCGGGAGCAGCTGACAAAACCAAGTCTCCCTGCTGTGTCTGGTGAAGGATTTCTACCTTTCTGATAT TGCAGTGGAGTGGGAAAGTAAATGGCCAGCCAGGAAACAAATATCTGACTTGGCTCCAGTGTGGATTCTGAC GGGAGTTCTTTCTGTACAGTAACTGACCGTGGATAGTCAAGTGGCAGCAGGGAACGCTTTAGTTGTTT CAGTGAATGCAGAGGCCCTGCACAACTATTACACCCAGAAAGCTGTCTCCCTGTCTCCCGGCAAG
160.	2175	VL	GACATTACAGTGAACCCAGAGTCTGCTTCACTGGCAGTGAAGCTGGGACAGCGAGCAAACTCTCTGCAAG CTAGTCACTCAGTGGACTATGATGGCGACTCCTATCTGAACTGGTACAGCAGATCCAGGGCAGCCCCCTAA GCTCTGATCTACAGACGCTCAAATCTGCTGAGCGGCTCCACACAGATTACGCGCAGCGGCTCTGGAAC GATTTTACACTGAACATTCAACCACTCGAGAAGTGGACGCGCTACCTACCATGTCCAGCAGTCTACAGAGG AACCCTGGACTTTTGGCGGGGAACCAACTGGAATTAAG
161.	2175	VH	CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGAGCAGAGTGGTCAAGCAGGAGAGTCCGTGAAATTTCTCTGTAAGGCAT CTGCTGTGCTGTGGTGAAGGGATTCTACCTTCTGATATTGCACTGGAGTGGGAAAGTAAATGGCCAGGAAAA CAATTAATCTGACTTGGCTCCAGTGTGGATTCTGACGGGATTTCTTTCTGTACAGTAACTGACCGTGGAT AAGTCAAGGTGGCAGCAGGGAACGTTTGTAGTTTCACTGATGACAGGCGCTGCACAACTCAATTAACACC AGAAAGCGTCTGCTTCTCCCGC
162.	2175	CH2	GCTCCTGAGCTGCTGGGAGGACCAAGCGTGTCTCTGTTTCCACCTAAACCTAAGSACACTCTGATGATCTCTC GGACTCCCGAAGTCACTGTGTGTGTCGTGATGTGAGCCACGAGGACCTGAAAGTCAAAATCAACTGATGATCTC GGATGGCGCTGAGGTGCATAATGCCAAAAACAAAGCTAGGGAGGAAACAGTATAACTCCACATACCGCGTCTG TCTGTCTGACTGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAGTACAAATGCAAGGTGAGCAACAGGCC TGCCAGCTCCCATCGAGAAGACCATTTCCAAAGCTAAG
163.	2175	CH3	GGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTCTATGTGTGCCACCCAGCCGGGACGAGCTGACAAAAAACAGGTCTCCC TGCTGTGTCTGGTGAAGGGATTCTACCTTCTGATATTGCACTGGAGTGGGAAAGTAAATGGCCAGCAGAAAA CAATTAATCTGACTTGGCTCCAGTGTGGATTCTGACGGGATTTCTTTCTGTACAGTAACTGACCGTGGAT AAGTCAAGGTGGCAGCAGGGAACGTTTGTAGTTTCACTGATGACAGGCGCTGCACAACTCAATTAACACC AGAAAGCGTCTGCTTCTCCCGC
164.	2303	전장 (Fu 11)	CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCCGAGGAGGAGTGGTCCAGCCAGGACGCTCCCTGAGACTGTCTTGAAGGCTA GTGGGTATACCTTTACCTTTACACCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACAGGGAAGGGAATGGAAATGGATCGG GTATATTAACCTAGCTCCGATACACAAAGTACAAACAGAGTTCAAAGACCGGTTACCATCTCGCTGAT AAGAGTAAATCAACCGCATCTCTGACAGTGGACTCTCTGCGACCCGAGGATACAGGCGTGTACTCTGCGCCC GGTGGCAGGACTACAGTGTGTAATTTGACTACTGGGGCCAGGGGACTCCAGTCAAGCGTGTCTAGTGCATCAAC TAAGGAGCCAGCGTGTTCCTACTGGCCCCCTCAAGCAAAAGCACATCCGAGGAACTGCAGCTCTGGGATGT CTGGTGAAGGATTAATTTCCAGAGCCGTCACCGTGTCTTGGAAACAGTGGAGCCCTGACTAGCGGCTCCATA CCTTTCCCGCTGTGTGACGCTCTCTGGGCTGTATAGCTGAGTCAAGTGGTCAAGTGCCTAGCTCTCTCTCT

			GGGAACACAGACTTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCAAATACTAAAGTCGACAAGAAAGTGGAAACCA AAGAGCTGTGATAAAACCCATACATGCCACCTTGTCTCTGCACCAGAGCTGTGGAGGACCAAGCGTGTTC TGTTCACACCCCAAGCCTAAAGACACCCGTGATGATTCCAGGACCCCTGAAGTCACATGCGTGGCTGGACGT GTCTCACGAGGACCCCGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGCAGGTGCATAATGCCAAGACAAAA CCTAGGAGGAGTACAGTATAACTCCACCTACCGCGTCTGTCTGTCTGACAGTGTCTGCACCAAGGACTGCTGA ACGGGAAGGAGTACAGTGCAAAGTGAAGTAATAAGGCACTGCCCGCCCTATCGAGAAAACCATTAAGCAAGGC AAAAGGCCAGCCTAGAGAACCAAGGTCTACGTGTATCTCCATCTAGGAGACGAGCTGACAAAGAACCAAGTTC AGTCTGACTTGTCTGGTGAAGGATTTTATCCAAGCGATATTGCTGTGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCCG AAAACAATTACAAGACCAACACCCCTGTGCTGAGTCTGAGTGGCAGCTTCGCCCTGTCTAGTAAAGTGAAGTGT GGATAAATCACGTTGGCAGCAGGGGAACGTCTTTCTTGTAGTGTGATGCATGAGGCTCTGCACAATCATTTAC ACCCAGAAGTCACTGAGCCTGTCCCCCGGCAAA
165.	2303	VH	CAGGTCAGCTGTGTGAGTCCGGAGGAGGAGTGGTCCAGCCAGGACGGTCCCTGAGACTGTCTTGCAGGGCTA GTGGGTATACCTTTACCTCTTACACCATGCACTGGGTGCGCCAGGCACCAAGGAAGGGACTGGAATGGATCGG GTATATTAAACCTAGCTCCGATACACAAAGTACAAACAGAGTTCAAAGACCGTTTACCATCTCCGCTGAT AAGAGTAAATCAACCGCATTCCTGCAGATGGACTCTCTGCGACCCGAGGATACAGGCGTGTACTTCTGCGCCC GGTGGCAGGACTACGATGTGTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGGACTCCAGTCACCGTGTCTAGT
166.	2303	CH1	GCATCAACTAAGGGACCCAGCGTGTTCCTACTGGCCCCCTCAAGCAAAAGCACATCCGGAGGAAGTGCAGCTC TGGGATGTCTGGTGAAGGATTTATTTCCAGAGCCCGCTACCGTGTCTTGGAAACAGTGGAGCCCTGACTAGCGG CGTCCATACCTTTCCCGTGTGTGCTGAGTCTCTGGGCTGTATAGCCTGAGTTCAAGTGGTCAAGTGCCTAGC TCTCTCTGGGAACACAGACTTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCTTCAAATACTAAAGTCGACAAGAAAG TG
167.	2303	CH2	GCACAGAGCTGTCTGGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTCACCCCAAGCCTAAAGACACCCCTGATGATTCCA GGACCCCTGAAGTCACATGCGTGGTGTGACGTGTCTCACGAGGACCCCGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGATGGCGTCTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAACCTAGGGAGGAAACAGTATAACTCCACCTACCGCGTCTGT TCTGTCTGACAGTGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAGTGAAGTGAATAAGGCAC TGCCCCCCTATCTGAGAAAACCATTAGCAAGGCAAAA
168.	2303	CH3	GGCCAGCCTAGAGAACCACAGGTCTACGTGTATCTCCATCTAGGGACGAGCTGACAAAAGAACCAAGTCAAGT TGACTTGTCTGGTGAAGGATTTTATCCAAGCGATATTGCTGTGGAGTGGGAATCCAATGGCCAGCCCGAAAA CAATTACAAGACCAACACCCCTGTGCTGAGTCTGAGTGGCAGCTTCGCCCTGGTCAAGTGAAGTGAAGTGTGAT AATCAAGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTTCTTGTAGTGTGATGCATGAGGCTCTGCACAATCATTAACCC AGAAGTCACTGAGCCTGTCCCCCGGC

[0431]

표 YY2: 표 YY에서 설명된 클론의 폴리펩티드 서열들.

서열 번호 :	클론	설명 (De sc)	폴리펩티드 서열
169.	6690	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKRPGQCLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDD KSSSTAYMQLSSLTSEDSAVVYCARYYDDHYSLDYGQQTTLTVSS
170.	6690	CH2	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAK
171.	6690	CH3	GQPREPQVYVLPSSRDELTKNQVSLCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYSKLTV KSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
172.	6691	전장 (Fu 11)	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGDSTLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLSVGIIPRFGSGSGST DFTLNIHPVEKVDAAATYHCQOSTEDPWTFGCGTKLEIKGGGSGGGGGGGGGGQVQLQQSGAELVRPGSSVKI SCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQCLEWIGQIPWGDGDTNNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAV YFCARRETTTVGRYYAMDYWGQGTITVSSAAEPKSSDKTHTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPPVTCTVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSSRDELTKNQVSLCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSD GSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
173.	6691	VL	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGDSTLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLSVGIIPRFGSGSGST DFTLNIHPVEKVDAAATYHCQOSTEDPWTFGCGTKLEIK
174.	6691	VH	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQCLEWIGQIPWGDGDTNNGKFKGKATLTAD ESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYAMDYWGQGTITVTVSS
175.	6691	CH2	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAK
176.	6691	CH3	GQPREPQVYVLPSSRDELTKNQVSLCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYSKLTV KSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
177.	1064	전장 (Fu 11)	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGDSTLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLSVGIIPRFGSGSGST DFTLNIHPVEKVDAAATYHCQOSTEDPWTFGGKTLEIKGGGSGGGGGGGGGGQVQLQQSGAELVRPGSSVKI SCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQCLEWIGQIPWGDGDTNNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAV YFCARRETTTVGRYYAMDYWGQGTITVSSAAEPKSSDKTHTCPPEAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPPVTCTVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSSRDELTKNQVSLCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSD GSGFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
178.	1064	VL	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGDSTLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLSVGIIPRFGSGSGST DFTLNIHPVEKVDAAATYHCQOSTEDPWTFGGKTLEIK
179.	1064	VH	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQCLEWIGQIPWGDGDTNNGKFKGKATLTAD ESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYAMDYWGQGTITVTVSS
180.	1064	CH2	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAK
181.	1064	CH3	GQPREPQVYVLPSSRDELTKNQVSLCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFALVSKLTV KSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
182.	1065	전장 (Fu 11)	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGDSTLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLSVGIIPRFGSGSGST DFTLNIHPVEKVDAAATYHCQOSTEDPWTFGGKTLEIKGGGSGGGGGGGGGGQVQLQQSGAELVRPGSSVKI SCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQCLEWIGQIPWGDGDTNNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAV YFCARRETTTVGRYYAMDYWGQGTITVSSAAEPKSSDKTHTCPPEAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPPVTCTVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSSRDELTKNQVSLCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
183.	1065	VH	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGDSTLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLSVGIIPRFGSGSGST DFTLNIHPVEKVDAAATYHCQOSTEDPWTFGGKTLEIKGGGSGGGGGGGGGGQVQLQQSGAELVRPGSSVKI SCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQCLEWIGQIPWGDGDTNNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAV YFCARRETTTVGRYYAMDYWGQGTITVSSAAEPKSSDKTHTCPPEAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPPVTCTVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSSRDELTKNQVSLCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
184.	1065	VL	DIQLTQSPAIMASAPGKVTMTCRASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKVASGVYPRFSGSGSGTSYSLT ISSMEARDAATYCCQWSSNPLTFAGAGTKLEIK
185.	1065	CH2	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAK
186.	1065	CH3	GQPREPQVYVLPSSRDELTKNQVSLCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYSKLTV KSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
187.	1067	전장 (Fu 11)	QIVLTQSPAIMASAPGKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLAGVPAHFRGSGSGTSYSLT ISGMEARDAATYCCQWSSNPLTFAGAGTKLEIKGGGSGGGGGGGGGGQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS GYTFTRYTMHWVKRPGQCLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVVYCAR YYDDHYCLDYWGQGTITLTVSSAAEPKSSDKTHTCPPEAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVV VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYVLPSSRDELTKNQVSLCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
188.	1067	VL	QIVLTQSPAIMASAPGKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLAGVPAHFRGSGSGTSYSLT ISGMEARDAATYCCQWSSNPLTFAGAGTKLEIK
189.	1067	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKRPGQCLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDD KSSSTAYMQLSSLTSEDSAVVYCARYYDDHYCLDYWGQGTITLTVSS
190.	1067	CH2	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAK
191.	1067	CH3	GQPREPQVYVLPSSRDELTKNQVSLCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYSKLTV KSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
192.	1842	전장 (Fu)	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGDSTLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLSVGIIPRFGSGSGST DFTLNIHPVEKVDAAATYHCQOSTEDPWTFGGKTLEIKGGGSGGGGGGGGGGQVQLQQSGAELVRPGSSVKI

		11)	SCKASGYAFSSYWMNVKQRPQGQLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRRTTTVGRYYAMDYWGQTTVTVSSAAEPKSSDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPDKTLMISRTPBEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
193.	1842	VL	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGDSTYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIIPRFGSGSGGTDFTLNIHPVEKVDAAATYHCQQSTEDPWTFGGQTKLEIK
194.	1842	VH	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNVKQRPQGQLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRRTTTVGRYYAMDYWGQTTVTVSS
195.	1842	CH2	APPELLGGPSVFLFPPPKPDKTLMISRTPBEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
196.	1842	CH3	GQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG
197.	1335	전장 (Fu 11)	QIVLSQSPAILLSASPGKVTMTCRASSSVSYIHWFOQKPGSSPKPIWIATSNLASGVFVRFGSGSGGTSYSLTISRVEADAATYYCQWTSNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSTLTSLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
198.	1335	VL	QIVLSQSPAILLSASPGKVTMTCRASSSVSYIHWFOQKPGSSPKPIWIATSNLASGVFVRFGSGSGGTSYSLTISRVEADAATYYCQWTSNPPTFGGGTKLEIK
199.	1335	CL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSTLTSLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
200.	1342	전장 (Fu 11)	QVQLQQGAEELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYCARSTYYGQDWYFNVWAGQTTVTVSSAATKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVLDYFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPDKTLMISRTPBEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
201.	1342	VH	QVQLQQGAEELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWKQTPGRGLEWIGAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYCARSTYYGQDWYFNVWAGQTTVTVSA
202.	1342	CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVLDYFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
203.	1342	CH2	APPELLGGPSVFLFPPPKPDKTLMISRTPBEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
204.	1342	CH3	GQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG
205.	5239	전장 (Fu 11)	QVQLVQSGGQVQPGSRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSTNTAFLLQMSLRPEDTGIVFCARYDDHYCLDYWGQGTFTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVLDYFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPCPAEAGGSPVFLFPPPKPDKTLMISRTPBEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG
206.	5239	VH	QVQLVQSGGQVQPGSRSLRLSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNSTNTAFLLQMSLRPEDTGIVFCARYDDHYCLDYWGQGTFTVTVSS
207.	5239	CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVLDYFPEPVTYSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
208.	5239	CH2	APEAAGGSPVFLFPPPKPDKTLMISRTPBEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
209.	5239	CH3	GQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG
210.	3916	전장 (Fu 11)	EVQLVESGGGLVQPGSRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGSGIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMSLRAEDTALYYCAKDIQYGNVYYGMDVWGQTTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGSEIVLTQSPA TLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRTATGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAYVYCQQRSNWPITFGQSTRLEIKAAEPKSSDKHTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPDKTLMISRTPBEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
211.	3916	VH	EVQLVESGGGLVQPGSRSLRLSCAASGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGSGIGYADSVKGRFTISRDNAKKSLYLQMSLRAEDTALYYCAKDIQYGNVYYGMDVWGQTTVTVSS
212.	3916	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRTATGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAYVYCQQRSNWPITFGQSTRLEIK
213.	3916	CH2	APPELLGGPSVFLFPPPKPDKTLMISRTPBEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
214.	3916	CH3	GQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG
215.	2185	전장 (Fu 11)	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGDSTYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIIPRFGSGSGGTDFTLNIHPVEKVDAAATYHCQQSTEDPWTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGGSGGGGQVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNVKQRPQGQLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRRTTTVGRYYAMDYWGQTTVTVSSAAEPKSSDKHTHTCPCPAEAGGSPVFLFPPPKPDKTLMISRTPBEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
216.	2185	VL	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGDSTYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIIPRFGSGSGGTDFTLNIHPVEKVDAAATYHCQQSTEDPWTFGGGTKLEIK
217.	2185	VH	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNVKQRPQGQLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTAD

			ESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTIVGRYYYAMDYWGQGTTVTVSS
218.	2185	CH2	APEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
219.	2185	CH3	GQPREPQVYVLPFPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYSKLTV KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
220.	5242	전장 (Fu 11)	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQGLEWIGQIWPQDGDNTYNGKFKGKATLTAD ESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTIVGRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCTPCPAPAEAGGSPVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPFPRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPFVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEA LHNHYTQKSLSLSPG
221.	5242	VH	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQGLEWIGQIWPQDGDNTYNGKFKGKATLTAD ESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTIVGRYYYAMDYWGQGTTVTVSS
222.	5242	CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV
223.	5242	CH2	APEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
224.	5242	CH3	GQPREPQVYVLPFPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPFVLDSDGSFALVSKLTV KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
225.	2171	전장 (Fu 11)	QIVLTQSPAIMASPGKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLT ISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEINGGGGSGGGGSGGGGQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS GYTFTRYTMHWVKRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSEDYAVYCAR YDDHYSLDYWGQGTTLTVSSAAEPKSSDKTHTCTPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYVLPFPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPFVLDSDGSFALVSKLT VDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
226.	2171	VL	QIVLTQSPAIMASPGKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLT ISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEIN
227.	2171	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDD KSSSTAYMQLSSLTSEDYAVYCARYYDDHYSLDYWGQGTTLTVSS
228.	2171	CH2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
229.	2171	CH3	GQPREPQVYVLPFPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPFVLDSDGSFALVSKLTV KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
230.	2177	전장 (Fu 11)	QIVLTQSPAIMASPGKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLT ISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEINGGGGSGGGGSGGGGQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS GYTFTRYTMHWVKRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSEDYAVYCAR YDDHYSLDYWGQGTTLTVSSAAEPKSSDKTHTCTPCPAPAEAGGSPVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVS VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYVLPFPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
231.	2177	VL	QIVLTQSPAIMASPGKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLT ISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEIN
232.	2177	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDD KSSSTAYMQLSSLTSEDYAVYCARYYDDHYSLDYWGQGTTLTVSS
233.	2177	CH2	APEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
234.	2177	CH3	GQPREPQVYVLPFPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYSKLTV KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
235.	2305	전장 (Fu 11)	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQGLEWIGQIWPQDGDNTYNGKFKGKATLTAD ESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTIVGRYYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCTPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPFPRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
236.	2305	VH	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKRPGQGLEWIGQIWPQDGDNTYNGKFKGKATLTAD ESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTIVGRYYYAMDYWGQGTTVTVSS
237.	2305	CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV
238.	2305	CH2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
239.	2305	CH3	GQPREPQVYVLPFPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYSKLTV KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
240.	5238	전장 (Fu 11)	QIVLTQSPAIMASPGKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLT ISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEINGGGGSGGGGSGGGGQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS GYTFTRYTMHWVKRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSEDYAVYCAR YDDHYSLDYWGQGTTLTVSSAAEPKSSDKTHTCTPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYVLPFPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
241.	5238	VL	QIVLTQSPAIMASPGKVTMTCSASSSVSYMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLT ISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEIN
242.	5238	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDD

[0434]

			KSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
243.	5238	CH2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
244.	5238	CH3	GQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNNHTQKLSLSLSPG
245.	2167	전장 (Fu 11)	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPFAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTHGSGTKLEINGGGGSGGGGSGGGGQVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHSLDYWGQGTTLTVSSAAEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNNHTQKLSLSLSPGK
246.	2167	VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMMNWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPFAHFRGSGSGTSYSLTISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTHGSGTKLEIN
247.	2167	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVKRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
248.	2167	CH2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
249.	2167	CH3	GQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNNHTQKLSLSLSPG
250.	3320	전장 (Fu 11)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGQTKTLVLAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNNHTQKLSLSLSPGK
251.	3320	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNLLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSS
252.	3320	VL	QTVVTQEPFLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTFKFLAPGTPARFSGSLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGQTKTLV
253.	3320	CH2	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
254.	3320	CH3	GQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNNHTQKLSLSLSPG
255.	5241	전장 (Fu 11)	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYMMNWVKRPGQGLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLAEDSAVYFCARRETTTVGRYYAMDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNNHTQKLSLSLSPG
256.	5241	VH	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYMMNWVKRPGQGLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLAEDSAVYFCARRETTTVGRYYAMDYWGQGTTLTVSS
257.	5241	CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
258.	5241	CH2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
259.	5241	CH3	GQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNNHTQKLSLSLSPG
260.	3322	전장 (Fu 11)	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYGTRVFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTLYWFQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVDRFSGSGSGTEFTLTISSEPEPFVAYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIKAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNNHTQKLSLSLSPGK
261.	3322	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFTSYVMHWVRQAPGKGLEWIGYINPYNDGTYNEKFQGRVTISSDKSISTAYMELSSLRSEDAMYYCARGTYYGTRVFDYWGQGLTVTVSS
262.	3322	VL	DIIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLQNVNGNTLYWFQKPGQSPQLLIYRMSNLNSGVDRFSGSGSGTEFTLTISSEPEPFVAYYCMQHLEYPITFGAGTKLEIK
263.	3322	CH2	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
264.	3322	CH3	GQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNNHTQKLSLSLSPG
265.	2175	전장 (Fu 11)	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDYDGDGYLWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAAATHYCCQSTEDPWTFGGQTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGQVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYMMNWVKRPGQGLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLAEDSAVYFCARRETTTVGRYYAMDYWGQGTTLTVSSAAEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREBQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNNHTQKLSLSLSPGK
266.	2175	VL	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDYDGDGYLWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAAATHYCCQSTEDPWTFGGQTKLEIK
267.	2175	VH	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYMMNWVKRPGQGLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTAD

			ESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQTTTVTVSS
268.	2175	CH2	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
269.	2175	CH3	GQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG
270.	2303	전장 (Pu 11)	QVQLVQSGGGVVPQGRSLRLSCKASGYTFTSYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSSGTYKYNQKFKDRFTISADKSKSTAPFLQMDSLRPEDTGVYFCARWQDYDVYFDYWGQGTPTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPPPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTCTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
271.	2303	VH	QVQLVQSGGGVVPQGRSLRLSCKASGYTFTSYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSSGTYKYNQKFKDRFTISADKSKSTAPFLQMDSLRPEDTGVYFCARWQDYDVYFDYWGQGTPTVTVSS
272.	2303	CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV
273.	2303	CH2	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
274.	2303	CH3	GQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG
275.	6690	VH	QVQLQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTSYTMHWVRQAPGQCLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYDDHYSLDYWGQGTTLTVSS
276.	6690	CH2	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
277.	6690	CH3	GQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG
278.	6691	전장 (Pu 11)	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDYDGDSDYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLTNTHPEVKVDAATYHCQQSTEDPWTFGCGTKLEIKGGGSGGGSGGGGSGVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYMMWVKQRPGQCLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQTTTVSSAAEPKSSDKTHTCTCPPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG
279.	6691	VL	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDYDGDSDYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLTNTHPEVKVDAATYHCQQSTEDPWTFGCGTKLEIK
280.	6691	VH	QVQLQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYMMWVKQRPGQCLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQTTTVSS
281.	6691	CH2	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
282.	6691	CH3	GQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG
283.	1064	전장 (Pu 11)	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDYDGDSDYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLTNTHPEVKVDAATYHCQQSTEDPWTFGCGTKLEIKGGGSGGGSGGGGSGVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYMMWVKQRPGQCLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQTTTVSSAAEPKSSDKTHTCTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
284.	1064	VL	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDYDGDSDYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLTNTHPEVKVDAATYHCQQSTEDPWTFGCGTKLEIK
285.	1064	VH	QVQLQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYMMWVKQRPGQCLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQTTTVTVSS
286.	1064	CH2	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
287.	1064	CH3	GQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLTCLLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG
288.	1065	전장 (Pu 11)	DIKLQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVRQAPGQCLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYDDHYCLDYWGQGTTLTVSSVBEGGSGGGSGGGSGGVDIQLTQSPAINSASGEKVTMTCRASSSVSYMMWYQQKSGTSPKRNIYDTSKVASGVYPRFSGSGSGTSYSLTISSEAEADATYYCQWSSNPLTFGAGTKLELKAEPKSSDKTHTCTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNYMTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
289.	1065	VH	DIKLQSGAELARPGASVKMSCKTSGYTFTRYTMHWVRQAPGQCLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
290.	1065	VL	DIQLTQSPAIMASPGKVTMTCRASSSVSYMMWYQQKSGTSPKRNIYDTSKVASGVYPRFSGSGSGTSYSLTISSEAEADATYYCQWSSNPLTFGAGTKLELKL
291.	1065	CH2	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
292.	1065	CH3	GQPREPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLLVKGFPSPDIAVEWESNGQPENNYMTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPG
293.	1067	전장 (Pu 11)	QIVLTQSPAIMASPGKVTMTCSASSSVSYMMWYQQKSGTSPKRNIYDTSKLASGVPAHFRSGSGSGTSYSLTISGMEAEADATYYCQWSSNPLTFGSGTKLEINGGGSGGGSGGGSGVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQCLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTTDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYDDHYCLDYWGQTTTLTVSSAAEPKSSDKTHTCTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIISRTPEVTCVVDV

			VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYMTWPPVLDSDGSFFLYSKLTV
294.	1067	VL	QIVLTQSPATMSASPGKVTMTCSASSSVSYMMWVQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRSGSGSTYSILTISGMEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEIN
295.	1067	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTRYTMHWKQRPGQLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYYDDHYCLDYWGQGTTLTVSS
296.	1067	CH2	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
297.	1067	CH3	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYMTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
298.	1842	전장 (Fu 11)	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGSYLNWYQIQPGQPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLTNIHPVEKVDAAATYHCQOSTEDPWTFGGKTLEIKKGGGSGGGGSGGGGSGVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYMMWVKQRPGQLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASSEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTTVTVSSAAEPKSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
299.	1842	VL	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGSYLNWYQIQPGQPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGTDFTLTNIHPVEKVDAAATYHCQOSTEDPWTFGGKTLEIK
300.	1842	VH	QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYMMWVKQRPGQLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASSEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTTVTVSS
301.	1842	CH2	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
302.	1842	CH3	GQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
303.	1335	전장 (Fu 11)	QIVLQSPALLSASPGKVTMTCRASSSVSYIHWQKPGSSPKPIYATSNLASGVPRFSGSGSGTYSILTSIRVEAEDAATYYCQWTSNPPFTFGGKTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
304.	1335	VL	QIVLQSPALLSASPGKVTMTCRASSSVSYIHWQKPGSSPKPIYATSNLASGVPRFSGSGSGTYSILTSIRVEAEDAATYYCQWTSNPPFTFGGKTLEIK
305.	1335	CL	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
306.	1342	전장 (Fu 11)	QVQLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWAGGTTTVTVAASSTKGPSVFPLAASSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKNTKVDKVEPEKSCDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
307.	1342	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWAGGTTTVTVA
308.	1342	CH1	ASTKGPSVFPLAASSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKNTKVDKVV
309.	1342	CH2	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
310.	1342	CH3	GQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
311.	5239	전장 (Fu 11)	QVQLVQSGGGVQPGRLRLRSLRSCASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNKNTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPTVTVSSASTKGPSVFPLAASSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKNTKVDKVEPEKSCDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVSVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
312.	5239	VH	QVQLVQSGGGVQPGRLRLRSLRSCASGYTFTRYTMHWVRQAPGKGLEWIGYINPSRGYTNYNQKVKDRFTISRDNKNTAFLQMDSLRPEDTGVYFCARYYDDHYCLDYWGQGTPTVTVSS
313.	5239	CH1	ASTKGPSVFPLAASSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKNTKVDKVV
314.	5239	CH2	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVSVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
315.	5239	CH3	GQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
316.	3916	전장 (Fu 11)	EVQLVESGGGLVQPGRLRLRSLRSCAASGTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGSIQYADSVKGRFTISRDNNAKKSLEYLQMNSLRADDTALYYCAKDIQYGNYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGSEIVLTQSPA TLSPGPERATLSRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSPEDFAVYCCQQRSNWPIITFGQGTRLLEIKAAEPKSSDKTHTCPPCAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
317.	3916	VH	EVQLVESGGGLVQPGRLRLRSLRSCAASGTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGSIQYADSVKGRFTISRDNNAKKSLEYLQMNSLRADDTALYYCAKDIQYGNYYGMDVWGQGTITVTVSS
318.	3916	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLSPEDFAVYCCQQRSNWPIITFGQGTRLLEIK
319.	3916	CH2	APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

			SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
320.	3916	CH3	GQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
321.	2185	전장 (Fu 11)	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDGDSYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGT DFTLNHIFPEKVDAAATHYHCQQSTEDPWTFGGGTKLEIKGGGSGGGGGGGGGGGVQLQQSGAELVRPQSSVKI SCKASGYAFSSYMMWVKRPGQGLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTADSSSTAYMQLSSLASSEDSAV YFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVTVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSD GSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
322.	2185	VL	DIQLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDGDSYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVSGIPPRFSGSGSGT DFTLNHIFPEKVDAAATHYHCQQSTEDPWTFGGGTKLEIK
323.	2185	VH	QVQLQQSGAELVRPQSSVKISCKASGYAFSSYMMWVKRPGQGLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTAD ESSSTAYMQLSSLASSEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSS
324.	2185	CH2	APEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVTVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
325.	2185	CH3	GQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
326.	5242	전장 (Fu 11)	QVQLQQSGAELVRPQSSVKISCKASGYAFSSYMMWVKRPGQGLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTAD ESSSTAYMQLSSLASSEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSPVFLAPSSKSTSGGT AALGCLVLDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHCTPCCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVTVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVLPFSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEA LHNHYTQKSLSLSPG
327.	5242	VH	QVQLQQSGAELVRPQSSVKISCKASGYAFSSYMMWVKRPGQGLEWIGQIWPFGDGTNYNGKFKGKATLTAD ESSSTAYMQLSSLASSEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWGQGTITVTVSS
328.	5242	CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAIGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
329.	5242	CH2	APEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVTVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
330.	5242	CH3	GQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
331.	2171	전장 (Fu 11)	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMMWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLT ISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEINGGGGGGGGGGGGGVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS GYTFTTRYTMHWVKRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDTKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR YDDHYSLDYWGQGTITLTVSSAAEPKSSDKTHCTPCCPAPELGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALVSKLT VDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
332.	2171	VL	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMMWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLT ISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEIN
333.	2171	VH	QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTTRYTMHWVKRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDT KSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARYDDHYSLDYWGQGTITLTVSS
334.	2171	CH2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
335.	2171	CH3	GQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
336.	2177	전장 (Fu 11)	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMMWYQQKSGTSPKRWIYDTSKLASGVPAHFRGSGSGTSYSLT ISGMEAEADAATYYCQWSSNPFTFGSGTKLEINGGGGGGGGGGGGGVQLQQSGAELARPGASVKMSCKAS GYTFTTRYTMHWVKRPGQGLEWIGYINPSRGYTNYNQKFKDKATLTDTKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR YDDHYSLDYWGQGTITLTVSSAAEPKSSDKTHCTPCCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYVLPFSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSGFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0438]

표 ZZ: 항원 결합 폴리펩티드 구조체들의 예시적인 CDR 서열들

CDR	서열
야생형 OKT3 (CD3 결합)	L1: SSVSY (서열 번호: 337) L2: DTS (서열 번호: 338) L3: QQWSSNP (서열 번호: 339) H1: GYTFTRYT (서열 번호: 340) H2: INPSRGYT (서열 번호: 341) H3: ARYYDDHYCLDY (서열 번호: 342)
OKT3 의 안정화된 변이체 (CD3 결합)	L1: SSVSY (서열 번호: 343) L2: DTS (서열 번호: 344) L3: QQWSSNP (서열 번호: 345) H1: GYTFTRYT (서열 번호: 346) H2: INPSRGYT (서열 번호: 347) H3: ARYYDDHYSLDY (서열 번호: 348)
HD37 (CD19 결합)	L1: QSVDYDGDSYL (서열 번호: 348) L2: DAS (서열 번호: 349) L3: QQSTEDPWT (서열 번호: 350) H1: GYAFSSYW (서열 번호: 351) H2: IWPGDGDT (서열 번호: 352) H3: ARRETTTVGRYYYAMDY (서열 번호: 353)

[0439]

도면

도면1

a



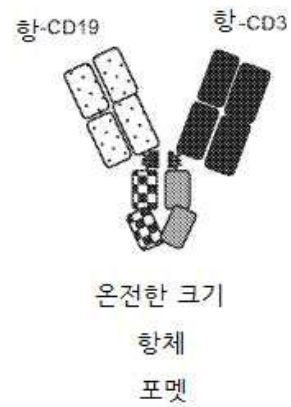
b



c



d



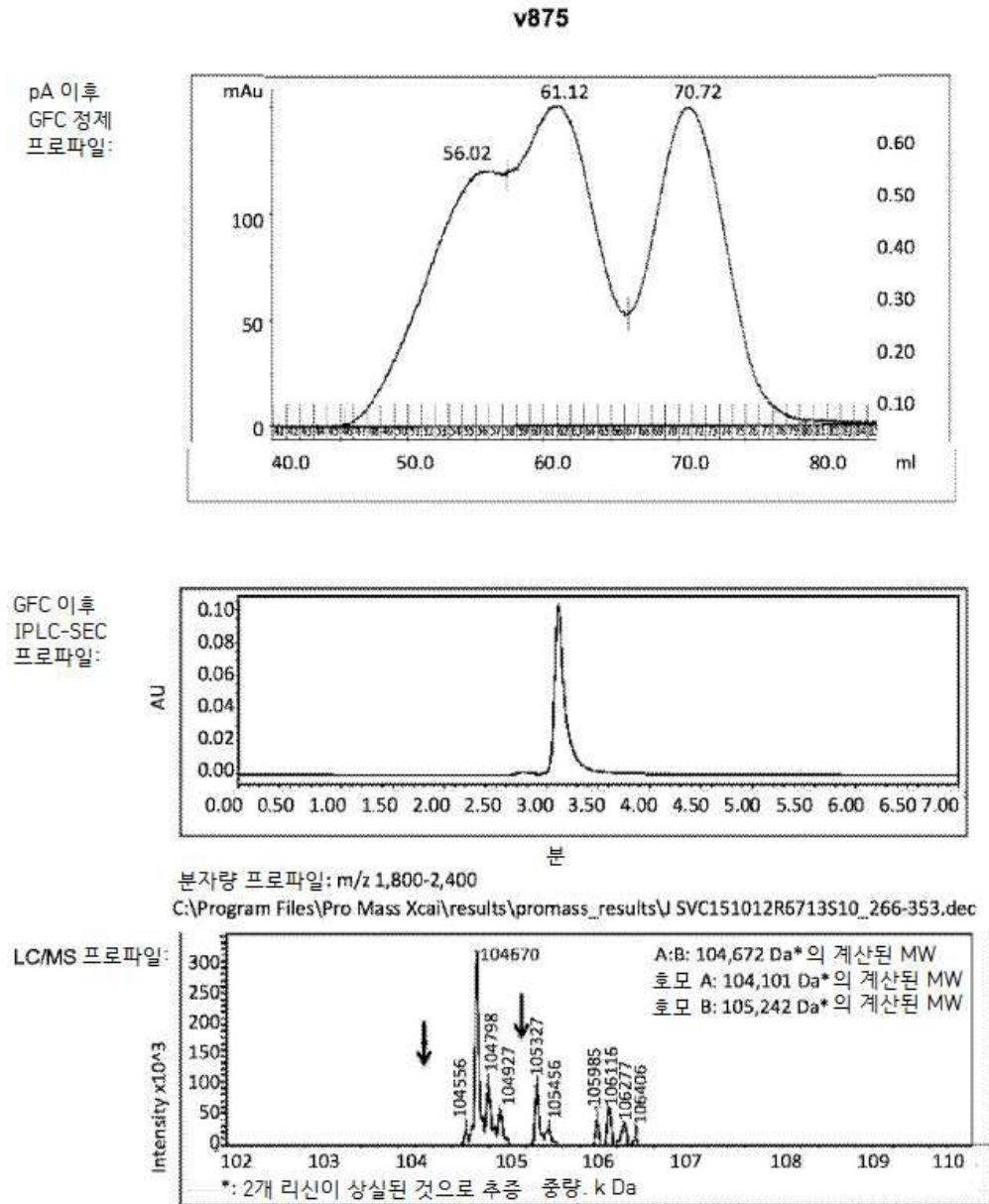
도면2

변이체들과 조성물의 요약

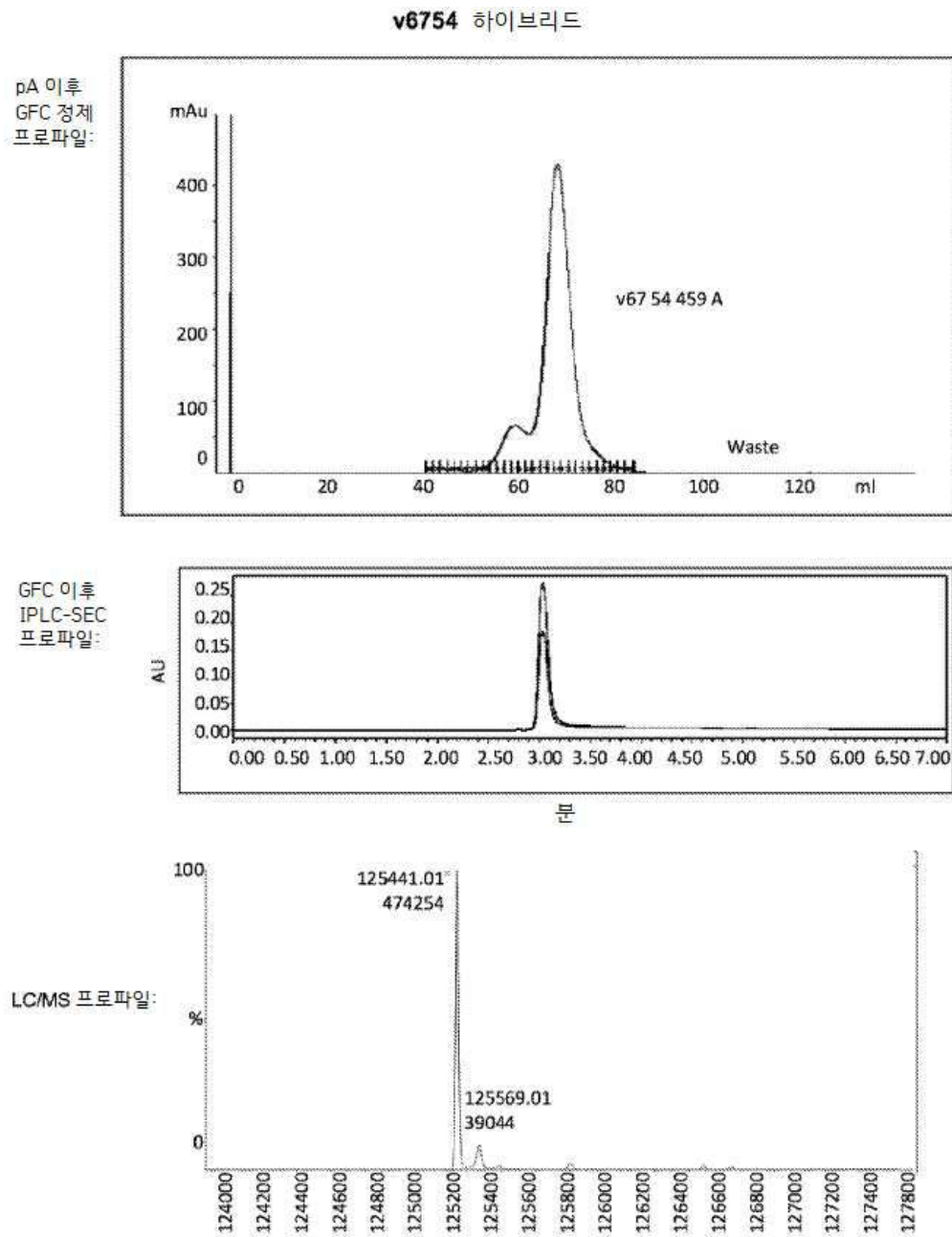
	변이체들 #	
	WT Fc (FcγR 녹아웃) *	
이중 scFv 이종이량체 Fc 변이체들	875 (1661)	αCD3_OKT3 scFv αCD19_HD37 scFv
	873	αCD3_블리나투모마브 scFv αCD19_HD37 scFv
	1653	αCD3_OKT3 scFv (CDR C->S) αCD19_HD37 scFv
	1853 (6754)	αCD3_hOKT3 Fab αCD19_HD37 scFv
하이브리드 이종이량체 Fc 변이체들	N5 (10151)	αCD3_hOKT3 Fab αCD19_HD37 scFv (VHVL SS)
	6750 (6751)	αCD3_OKT3 scFv αCD19_HD37 Fab
	6475 (6749)	αCD3_OKT3 scFv (CDR C->S) αCD19_HD37 Fab
	N7 (10152)	αCD3_OKT3 scFv (VLVH SS) αCD19_HD37 Fab
온전한 크기 mAb	N11 (10153)	αCD3_OKT3 scFv (CDR C->S) (VLVH SS) αCD19_HD37 Fab
	6476	αCD3_블리나투모마브 scFv αCD3_HD37 Fab
	6518 (N12)	αCD3_hOKT3 Fab αCD19_HD37 Fab

* 괄호안의 변이체들은 두 개 중쇄 모두에 추가적인 돌연변이 D265S_L234A_L235A를 함유하는 등가의 Fc 녹아웃 변이체를 지칭한다. 이것은 Fc가 FcγRs에 결합하는 것을 없앤다.

도면3a



도면3b



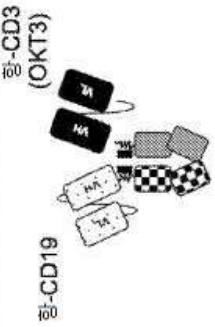
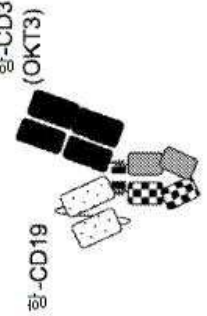
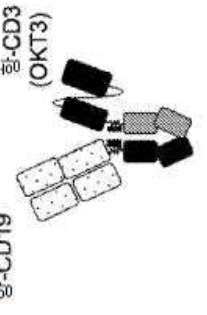
도면3c

변이체 **	이중 scFv 이종이량체 Fc 변이체들				하이브리드 이종이량체 Fc 변이체들			
	Gen1 - 초기 리드	Gen2 - 리드 최적화			Gen2 - 하이브리드 변이체들 *			
	v875	v1653	v6747	v1853	v6750	v6475	v6476	
A쇄	α CD3_OKT3 scFv	α CD3_OKT3 (C-S) scFv	α CD3_OKT3 scFv	α CD3_hOKT3 Fab	α CD3_OKT3 scFv	α CD3_OKT3 (C-S) scFv	α CD3_blinatumomab scFv	
B쇄	α CD19_HD37 scFv	α CD19_HD37 scFv	α CD19_HD37 scFv	α CD19_HD37 scFv	α CD19_HD37 Fab	α CD19_HD37 Fab	α CD19_HD37 Fab	
최적화 전략	초기 리드	CDR 돌연변이	양쪽 scFvs 상에 HVHL 이황화물	Fab에 scFv	Fab에 scFv	Fab에 scFv	Fab에 scFv	
이종이량체 순도	>95% (높은 가변성)	>95% (높은 가변성)	>95%	>95%	>95%	>95%	>95%	
Raji B 세포와 Jurkat T 세포에 결합하는 온전한 세포	Kd: 1.4 nM Kd: ~30nM	Kd: 1.4 nM Kd: ~30nM	Kd: 2.1 nM Kd: ~30nM	Kd: 1.0 nM Kd: ~5nM	Kd: 0.8 nM Kd: ~30nM	Kd: 1.5 nM Kd: ~30nM	nd	
수율 (mg/L)	1.5	4	4	>10	>10	>10	>10	

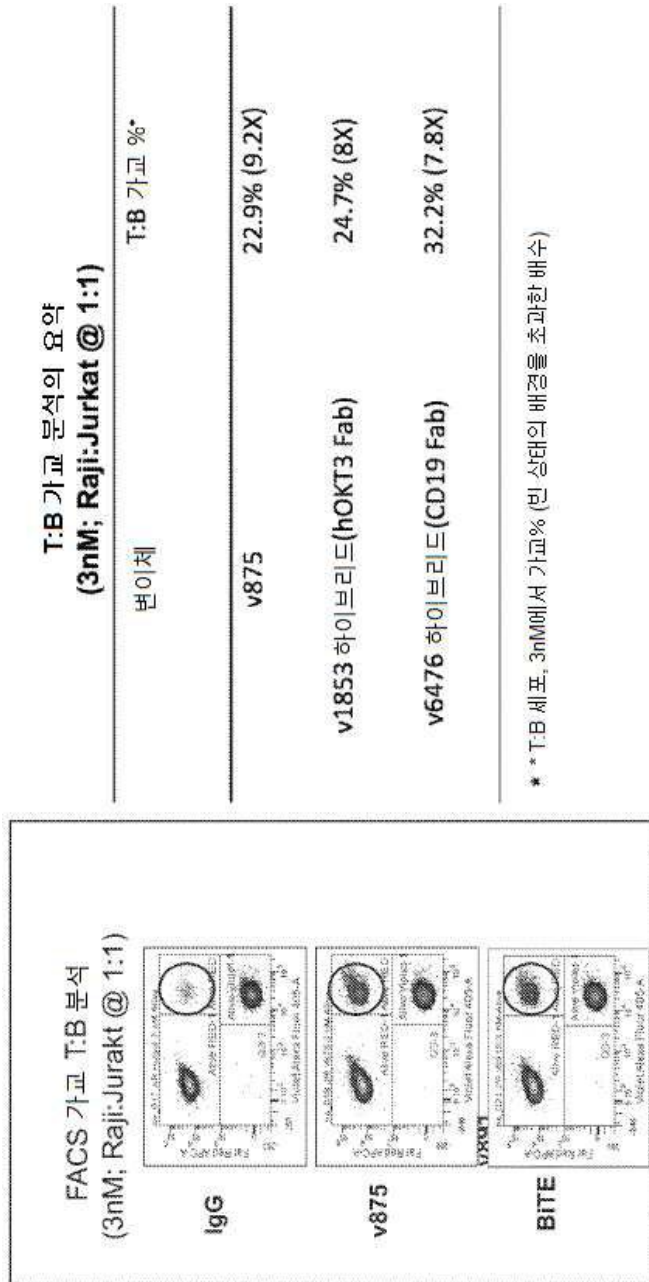
* HD37 CD19 Fab는 원래 HD37 서열의 키메라이며 (Kiprianov 1996), OKT3 Fab는 테플리주마브(Teplizumab) Fab를 말한다.

** 수율과 순도에 심각한 영향없이 CH2 FcγR 녹아웃 돌연변이를 포함하는 모든 변이체들이 만들어질 수 있다.

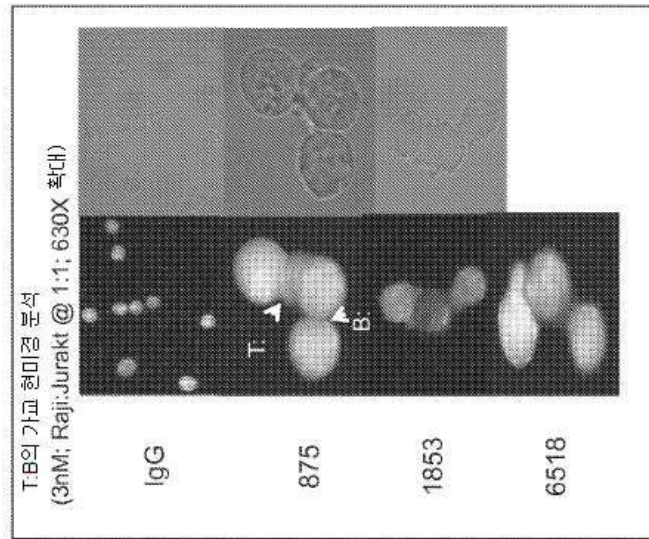
도면4

	875 / 1661(FcγR KO)	1853 / 6754(FcγR KO)	6750 / 6751(FcγR KO)
포맷			
CHO 일시적 수율			
단백질 A 수율 [mg/L]	20	20	20
GFC-후 수율 [mg/L]	1.5	15	10
물리적 성질			
LC/MS (이종이량체%)	>95%	>95%	>95%
결합 성질			
온전한 세포 결합			
Raji	Kd: 1.4 nM, Bmax: 4.5	Kd: 1.0 nM, Bmax: 4.5	Kd: 0.8 nM, Bmax: 4.8
Jurkatt	Kd: ~30 nM, Bmax: 0.8	Kd: ~5 nM, Bmax: 1.8	Kd: ~30 nM, Bmax: 1.2
임종 단계	생체내	생체내	생체외

도면5



도면6

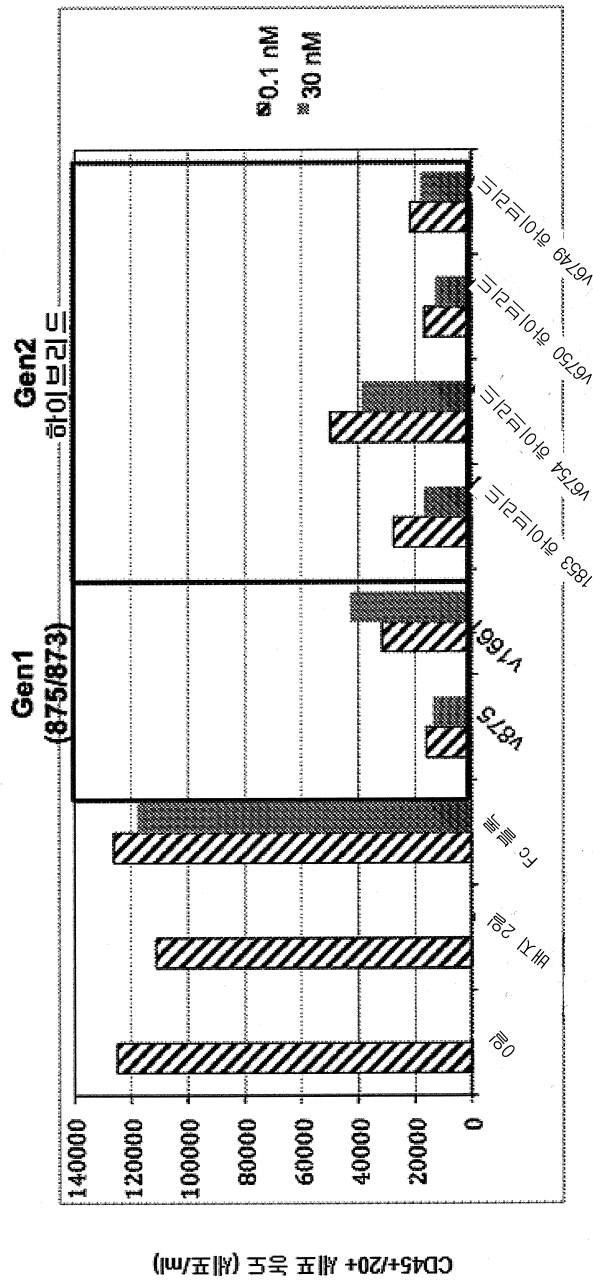


B:T 가교 분석
(3nM; Raji:Jurkat @ 1:1)

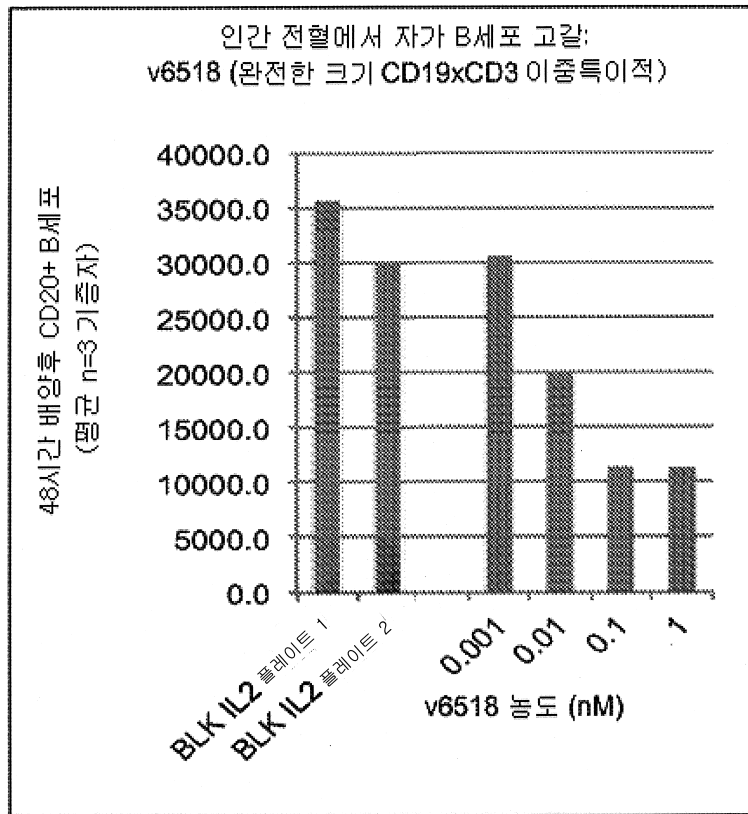
변이체	B:T 가교%* (배경 초과 배수)	시냅스 형성과 함께 가교된 B:T%
875	22.9% (9.2X)	75%
1661	20.1% (5.8X)	80%
1853	24.7% (8X)	75%
6476	32.2% (7.8X)	65%

FACS에 의한 T:B 세포, 3nM에서 가교% (빈 상태 배경 초과 배수)

도면7a

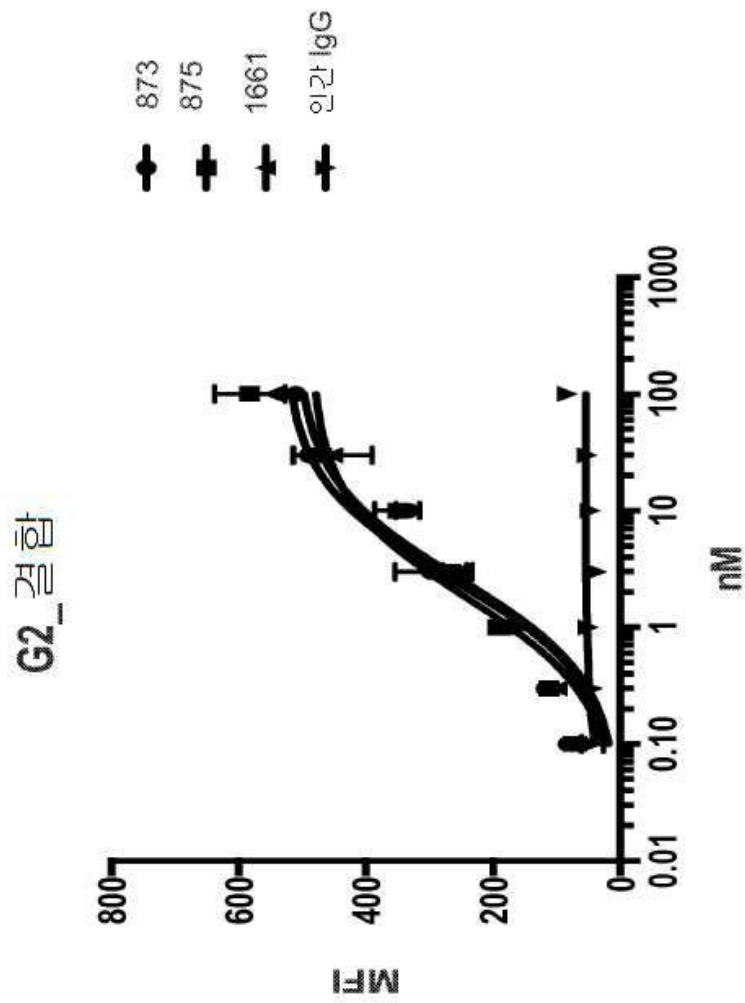


도면7b

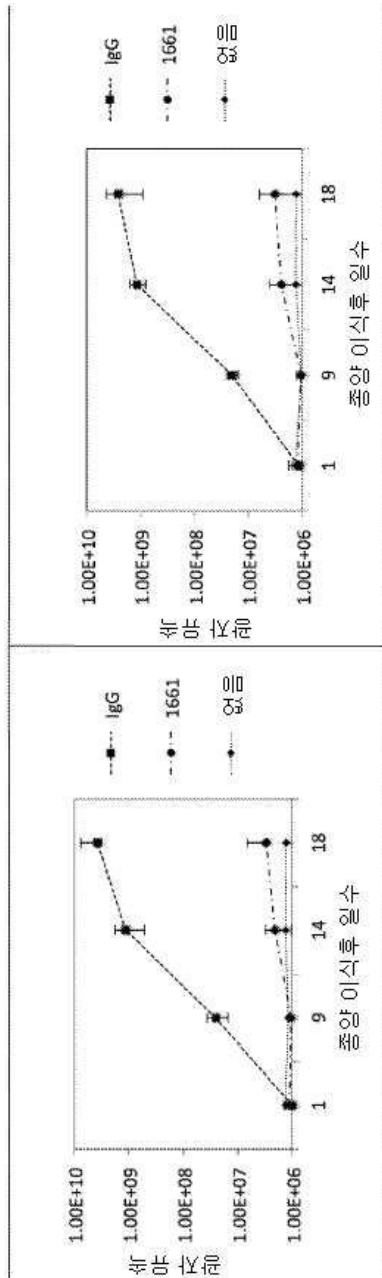


* BLK IL2는 배지만의 대조 항온처리를 나타낸다.

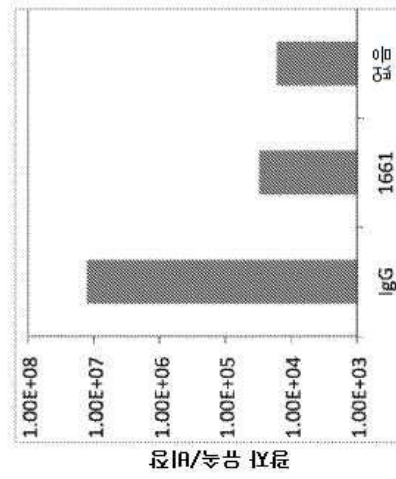
도면8



도면9



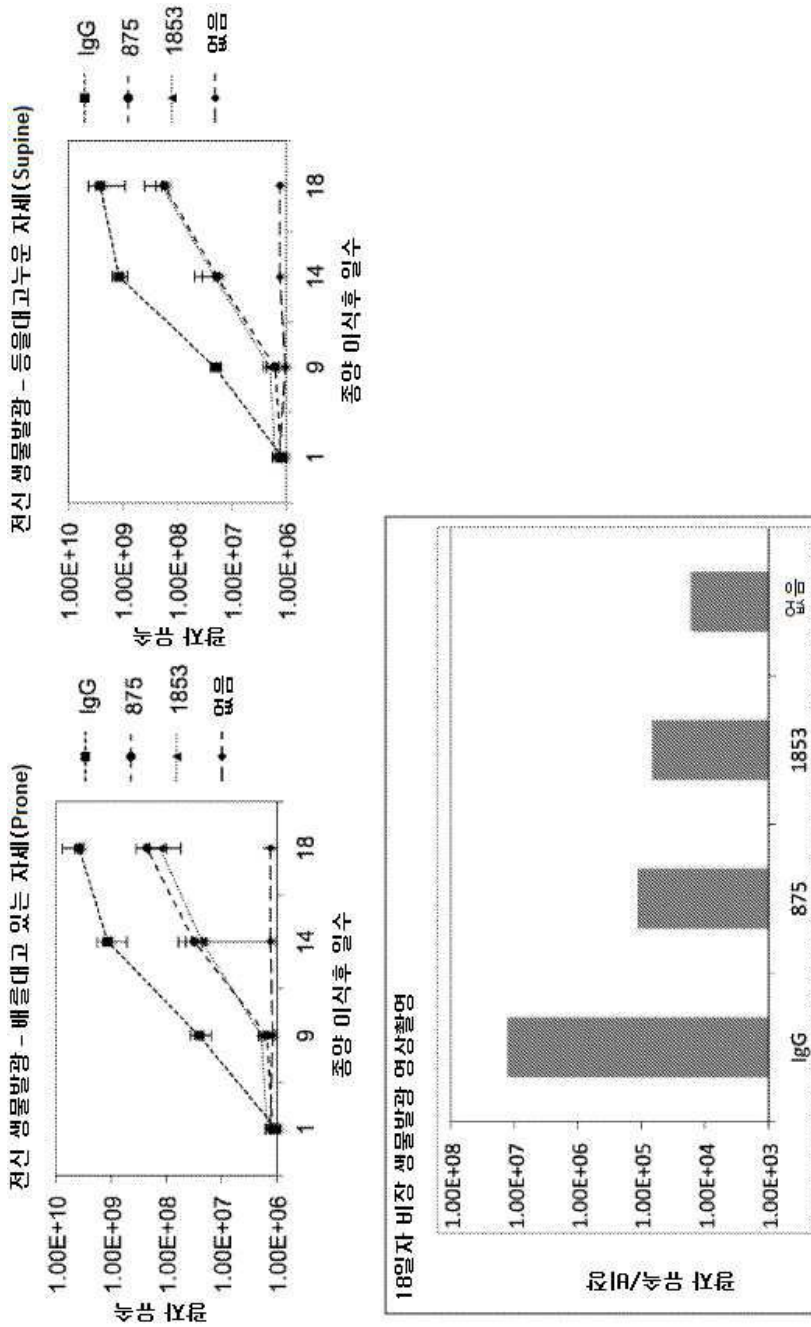
18일차 비장 생물발광 영상화



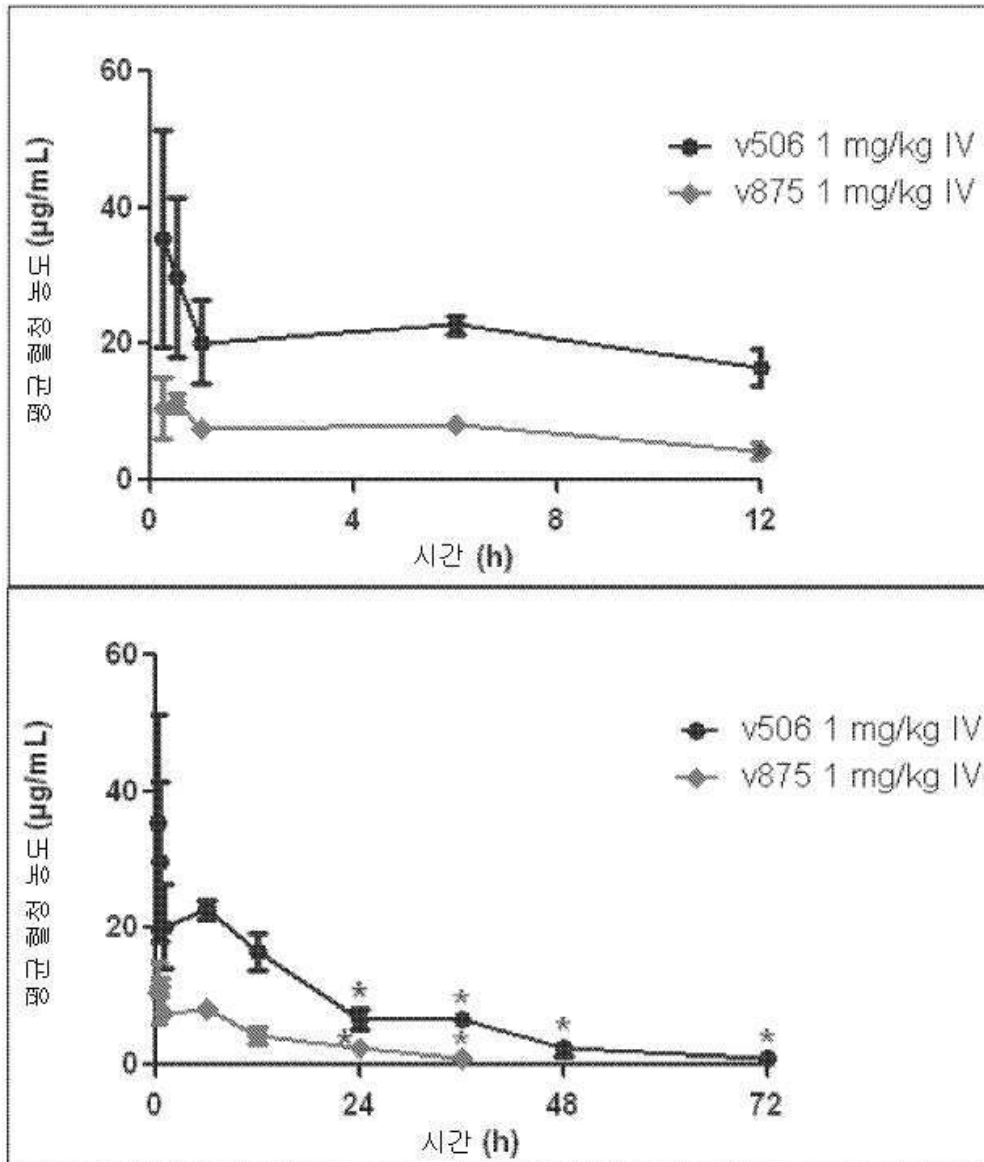
18일차 전신 생물발광 영상화



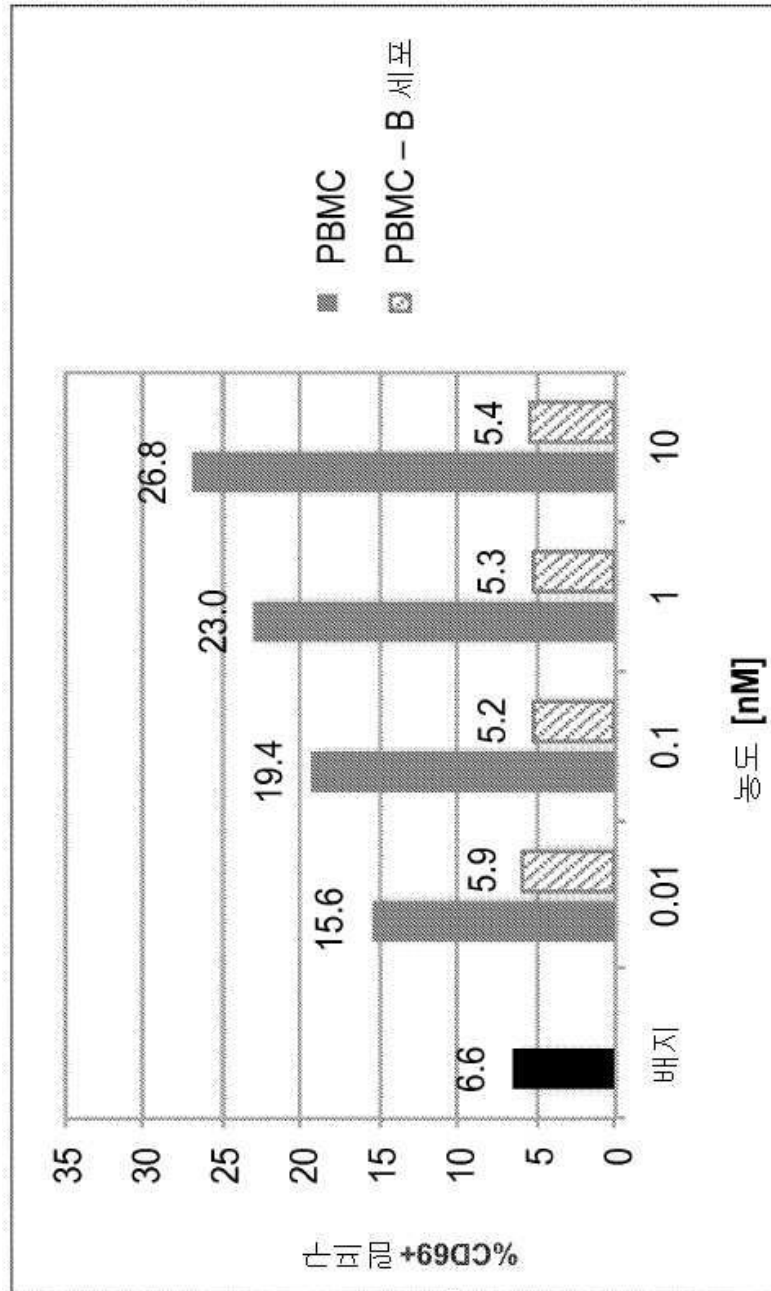
도면10



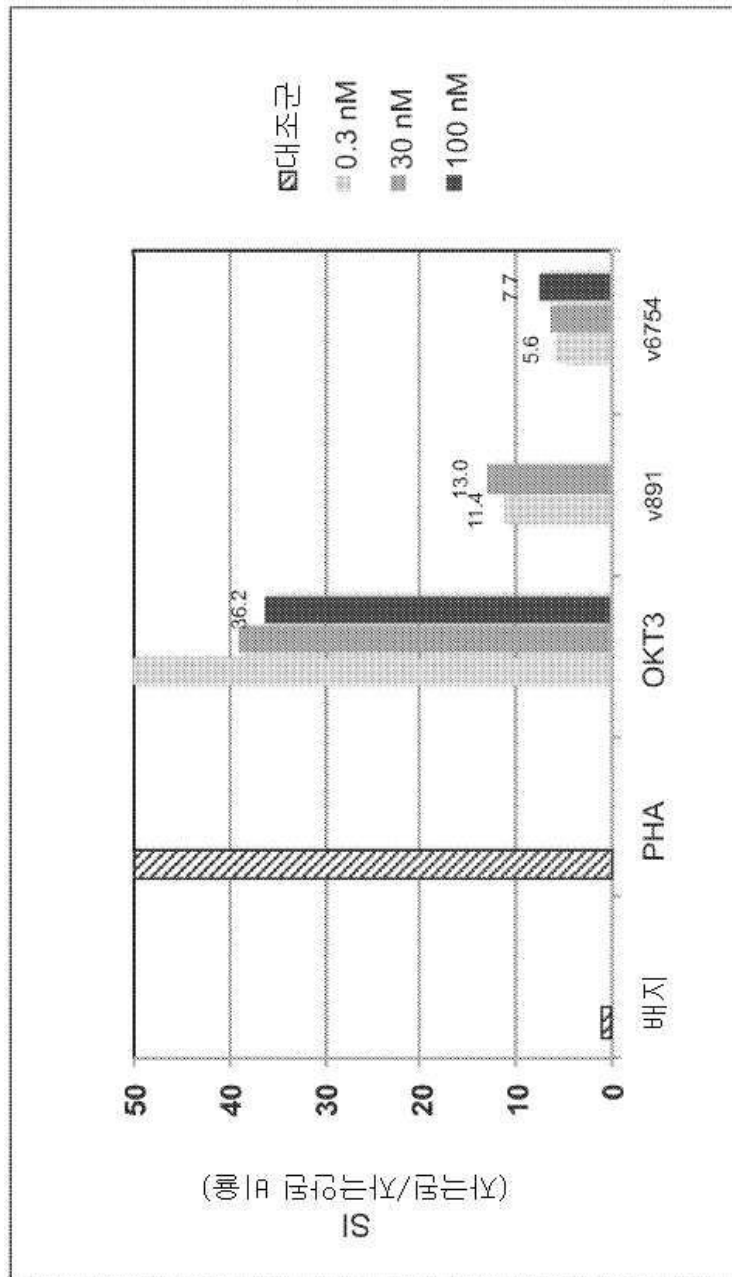
도면11



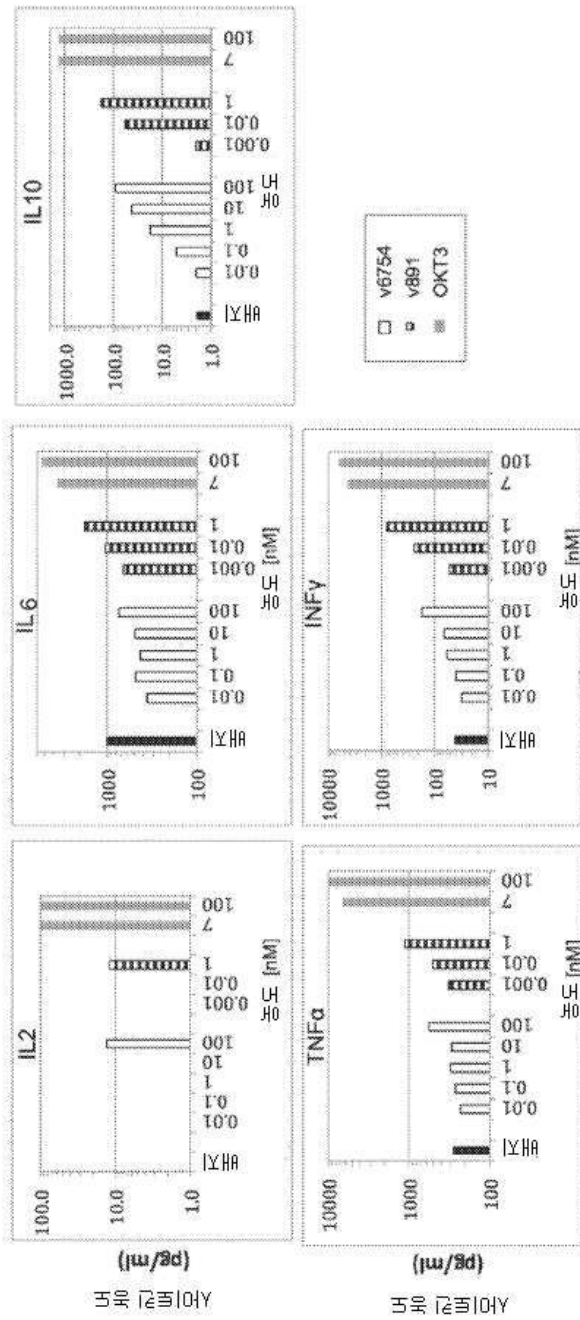
도면12



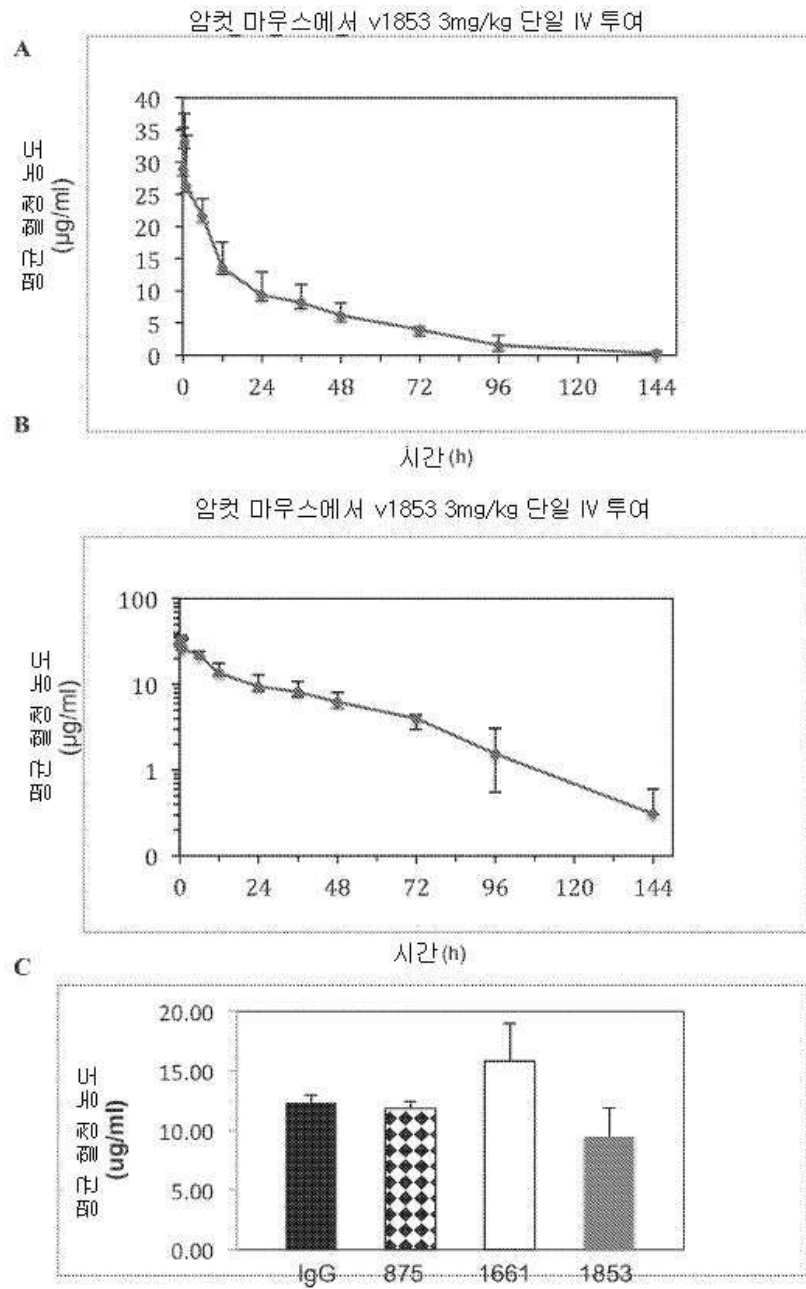
도면13



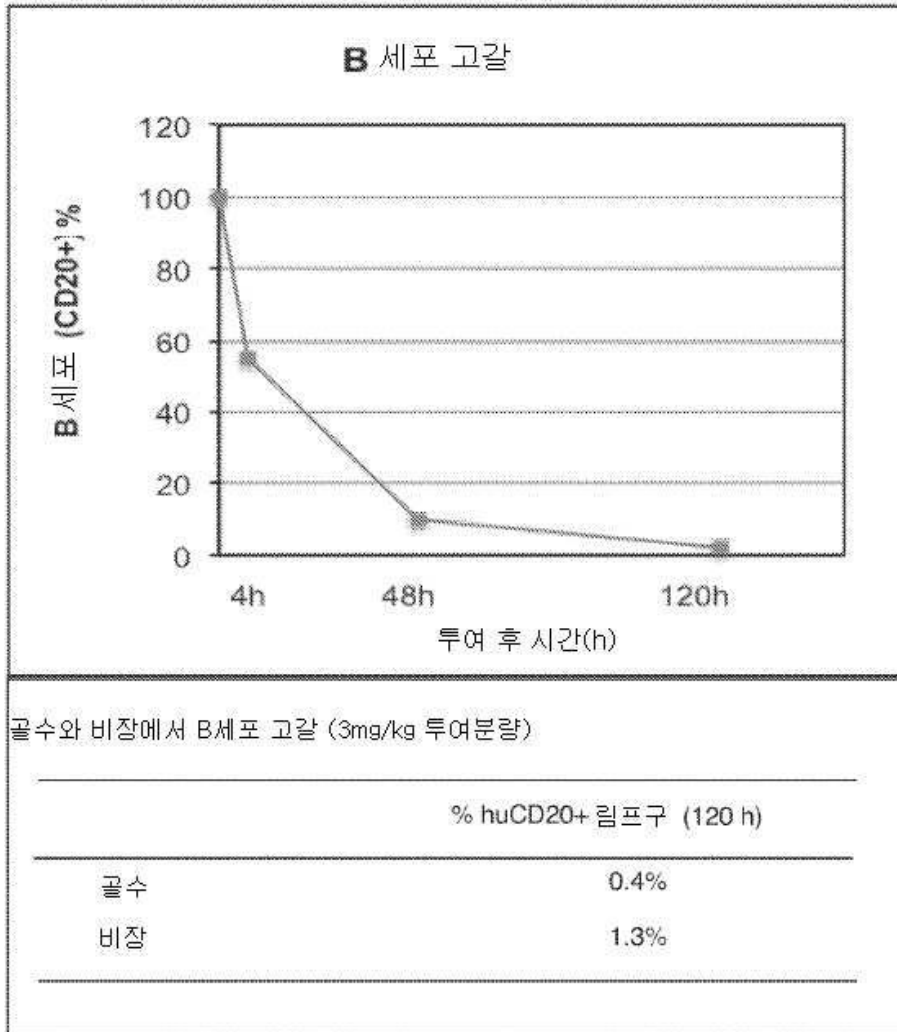
도면14



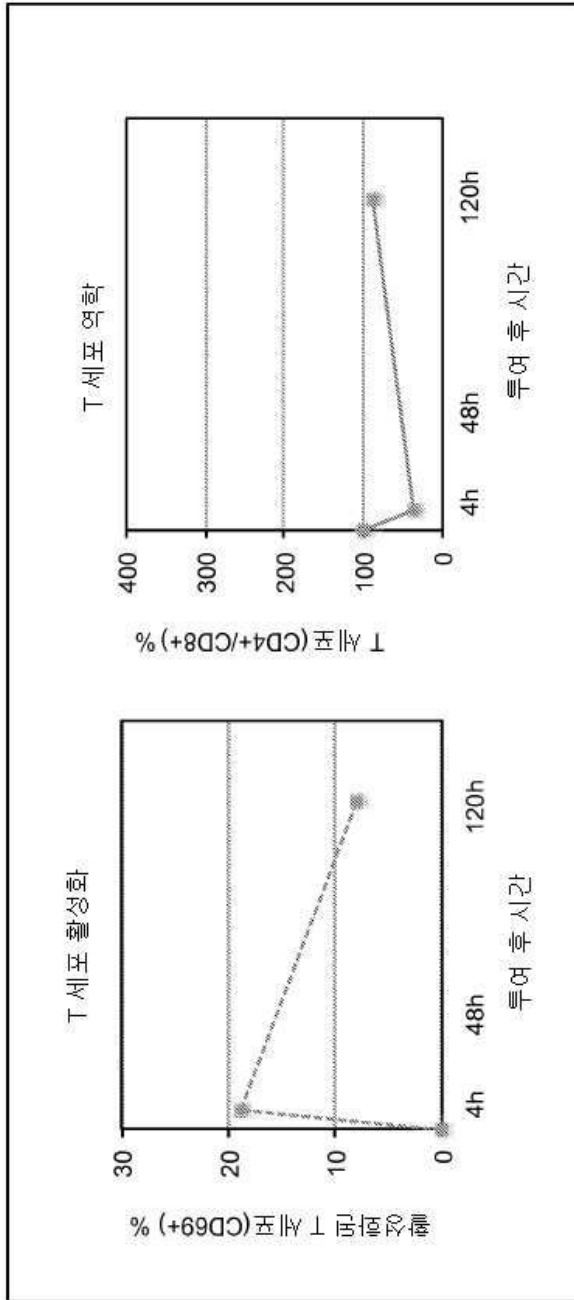
도면15



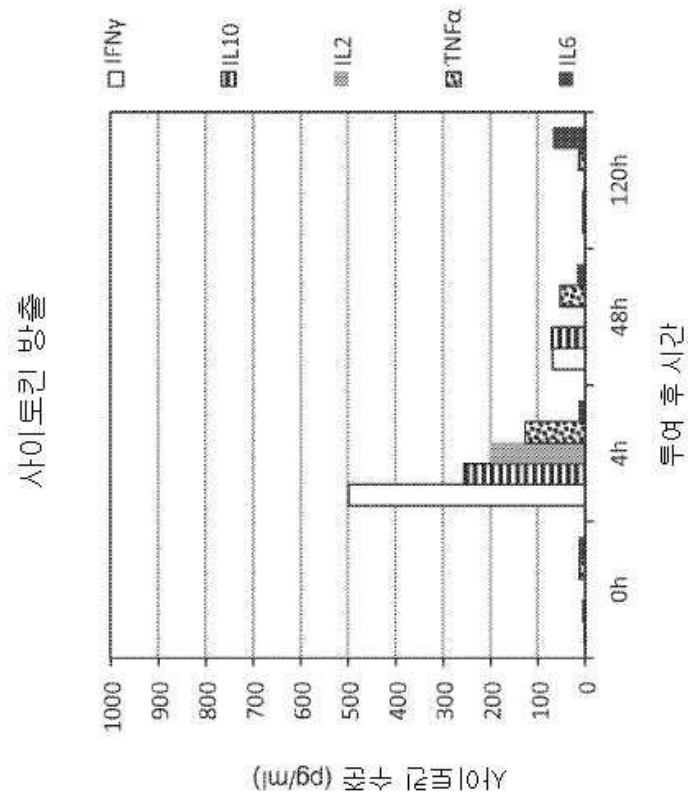
도면16



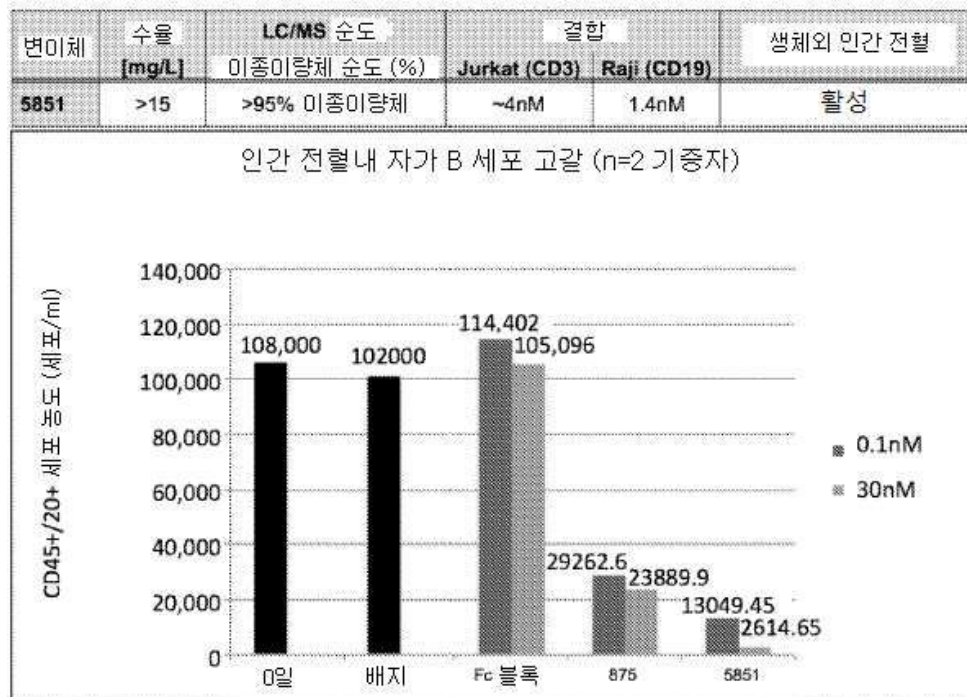
도면17



도면18



도면19



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ZYMEWORKS INC.

<120> BISPECIFIC CD3 AND CD19 ANTIGEN BINDING CONSTRUCTS

<130> 30712-27221/PCT

<140> PCT/US2014/046436

<141> 2014-07-11

<150> 61/978,719

<151> 2014-04-11

<150> 61/927,877

<151> 2014-01-15

<150> 61/845,948

<151> 2013-07-12

<160> 380

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1422

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400>

1

cagatcgctc tgacacagag cccagctatc atgtcagcaa gccccggcga gaaagtcaca	60
atgacttgct cagccagctc ctctgtgagc tacatgaact ggtatcagca gaaaagcgga	120
acctccccca agagatggat ctacgacaca tccaagctgg cctctggagt gcctgctcac	180
ttcaggggca gcggctctgg gaccagttat tctactgaaa tttccggcat ggaggccgaa	240
gatgccgcta cctactattg ccagcagctgg agttcaaacc cattcacttt tggatctggc	300
accaagctgg aaattaatgg cggaggaggc tccggaggag gagggctctgg aggaggagga	360
agtcaggtgc agctgcagca gtccggagca gagctggctc gaccaggagc tagtgtgaaa	420
atgtcctgta aggcaagcgg ctacaccttc acacggtata ccatgcattg ggtgaaacag	480
agacccgggc agggactgga atggatcggg tacattaatc ctacccgagg atacacaaac	540
tacaaccaga agtttaaaga caaggccact ctgaccacag ataagagctc ctctaccgct	600
tatatgcagc tgagttcact gacatctgag gacagtgcag tgtactattg cgccaggtac	660

tatgacgac actactgtct ggattattgg ggccaggga ctacctgac agtgagctcc	720
gcagccgaac ctaaatctag tgacaagact catactgcc ccccttgtcc agcaccagag	780
gctgcaggag gaccttccgt gttcctgttt ccacccaac caaaggatac tctgatgac	840

tcccggacac ctgaagtcac ttgcgtggc gtgagcgtgt ctcacgagga cccgaagtc	900
aagttaaact ggtacgtgga cggcgtcgag gtgcataatg ccaaaacaa gcccaggag	960
gaacagtaca actccacata tcgcgtcgtg tctgtcctga ctgtgctgca ccaggattgg	1020
ctgaacggca aggagtaca atgcaagggt agcaacaagg cactgcctgc cccaatcgag	1080
aagacaatta gcaaagcaaa ggggcagccc cgagaacctc aggtctacgt gctgcctcca	1140
tctcgggacg agctgactaa aaaccagtc agtctgctgt gtctggtgaa gggtttctat	1200
ccaagcgata ttgctgtgga gtgggaatcc aatgggcagc ccgaaaacaa ttacctgact	1260

tggccccctg tcctggactc agatgggagc ttctttctgt atagtaaact gaccgtggac	1320
aagtcacggt ggcagcaggg aaactcttt agctgttccg tgatgcatga ggccctgcac	1380
aatcattaca ccagaaaac tctgagctcg tcacccggca ag	1422

<210> 2

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

cagatcgcc tgacacagag ccagctatc atgtcagca gccccggcga gaaagtcaca	60
atgacttgct cagccagtc ctcgtgagc tacatgaact ggtatcagca gaaaagcgga	120

acctcccca agagatggat ctacgacaca tccaagctgg cctctggagt gcctgctcac	180
ttcaggggca gcggtctgga gaccagttat tctactgaca tttccggcat ggaggccgaa	240
gatgccgcta cctactatg ccagcagtg agttcaaacc cattcacttt tggatctggc	300
accaagctgg aaattaat	318

<210> 3

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

caggatgcagc tgcagcagtc cggagcagag ctggctcgac caggagctag tgtgaaaatg 60

tectgtaagg caagcggcta caccttcaca cggatatacca tgcattgggt gaaacagaga 120

ccccggcagg gactggaatg gatcgggtac attaatccta gccgaggata cacaactac 180

aaccagaagt ttaaagacaa ggccactctg accacagata agagctcctc taccgcttat 240

atgcagctga gttcactgac atctgaggac agtgcagtgt actattgcgc caggtactat 300

gacgatcact actgtctgga ttattggggc caggggacta ccctgacagt gagctcc 357

<210> 4

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

gcaccagagg ctgcaggagg accttccgtg ttctgtttc cacccaaacc aaaggatact 60

ctgatgatct cccggacacc tgaagtcact tgcgtggctg tgagcgtgtc tcacgaggac 120

cccgaagtca agtttaactg gtacgtggac ggctgcagg tgcataatgc caaaaccaag 180

cccagggagg aacagtacaa ctccacatat cgcgtcgtgt ctgtcctgac tgtgctgcac 240

caggattggc tgaacggcaa ggagtacaaa tgcaaggatga gcaacaaggc actgcctgcc 300

ccaatcgaga agacaattag caaagcaaag 330

<210> 5

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

gggcagcccc gagaacctca ggtctacgtg ctgcctccat ctccggacga gctgactaaa 60

aaccaggatca gtctgctgtg tctggtgaag ggcttctatc caagcgatat tgctgtggag 120

tgggaatcca atgggcagcc cgaatacaat tacctgactt ggccccctgt cctggactca 180

gatgggagct tctttctgta tagtaaaactg accgtggaca agtcacggtg gcagcaggga 240

aacgtcttta gctgttccgt gatgcatgag gccctgcaca atcattacac ccagaaatct 300

ctgagtcctgt caccgggc 318

<210> 6

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 6

caggtccagc tgggtcagag cggaggagga gtggtccagc caggacggtc tctgagactg	60
agttgcaagg catcagggtg cactttcacc cgatatacca tgcactgggt gcggcaggca	120
ccagggaag gactggaatg gatcgggtac attaacctt ccaggggata cacaactat	180
aatcagaagg tgaagacag gttcactatc agccgcgata actccaagaa taccgtttt	240
ctgcagatgg actctctgcg ccccgaggat acaggcgtgt atttctgcgc acgatactat	300

gacgatcact actgtctgga ctattggggc caggggactc cagtcaccgt gagtccgcc	360
tctactaagg gaccagtgt gtttccactg gtcctctcta gtaaatccac atctggagga	420
actgcagctc tgggatgcct ggtgaaggat tacttcccag agcccggtcac cgtgagttgg	480
aactcaggag ctctgactag cggcgtccat acctttcccg cagtgtgca gtcaagcggg	540
ctgtacagcc tgtcctctgt ggtcacagt cctagttaa gcctgggaac acagacttat	600
atctgcaacg tgaatcaca gccttctaata actaaagtcg acaagaaagt ggaaccaaag	660
agttgtgata aaaccatac atgcccacct tgtcctgcac cagagctgct gggaggacca	720

agcgtgttcc tgtttccacc caagcctaaa gacaccctga tgattagccg gaccctgaa	780
gtcacatgtg tggtcgtgga cgtgagccac gaggaccccg aagtcagtt caactggtac	840
gtggatggcg tgcaggtgca taatgccaag acaaaccta gagaggaaca gtacaattca	900
acctataggg tctgagcgt cctgacagt ctgcaccagg actggctgaa cgggaaggag	960
tataagtgca aagtgtccaa taaggcactg cccgcccta tgcagaaaac catttctaag	1020
gcaaaaggcc agcctaggga accacaggtc tacgtgtatc ctccaagccg cgacgagctg	1080
acaaagaacc aggtctcct gacttgtctg gtgaaaggat tttaaccaag tgatattgct	1140

gtggagtggg aatcaaatgg ccagcccgaa aacaattata agaccacacc ccctgtgctg	1200
gacagcgatg gtccttctgc cctggtctcc aagctgactg tggataaatc tagatggcag	1260
caggggaacg tctttagtgt ttcagtgtg catgaggctc tgcacaatca ttacaccag	1320
aagagcctgt ccctgtctcc cggcaaa	1347

<210> 7

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

caggctccagc tgggtcagag cggaggagga gtggtccagc caggacggtc tctgagactg	60
agttgcaagg catcagggtg cactttcacc cgatatacca tgcactgggt gcggcaggca	120
ccagggaag gactggaatg gatcgggtac attaacctt ccaggggata cacaaactat	180
aatcagaagg tgaagacag gttcactatc agccgcgata actccaagaa taccgctttt	240
ctgcagatgg actctctgcg ccccgaggat acaggcgtgt atttctgcgc acgatactat	300
gacgatcact actgtctgga ctattggggc caggggactc cagtcaccgt gagctcc	357

<210> 8

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 8

gcctctacta agggaccag tgtgtttcca ctggctcct ctagtaaac cacatctgga	60
ggaactgcag ctctgggatg cctggtgaag gattacttcc cagagcccgt caccgtgagt	120
tggactcag gagctctgac tagcggcgtc cataccttc ccgcagtgt gcagtcaagc	180
gggctgtaca gcctgtctc tgtggtcaca gtgcctagt caagcctggg aacacagact	240
tatatctgca acgtgaatca caagccttct aatactaaag tcgacaagaa agtg	294

<210> 9

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

gcaccagagc tgctgggagg accaagcgtg ttcctgtttc cacccaagcc taaagacacc 60
 ctgatgatta gccggacccc tgaagtcaca tgtgtggtcg tggacgtgag ccacgaggac 120
 cccgaagtca agttcaactg gtacgtggat ggcgtcgagg tgcataatgc caagacaaaa 180
 cctagagagg aacagtacaa ttcaacctat agggtcgtga gcgtcctgac agtgctgcac 240
 caggactggc tgaacgggaa ggagtataag tgcaaagtgt ccaataaggc actgcccgcc 300
 cctatcgaga aaaccatttc taaggcaaaa 330

<210> 10

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 10

ggccagccta gggaaccaca ggtctacgtg tatcctccaa gccgcgacga gctgacaaag 60
 aaccaggctc cctgacttg tctggtgaaa ggattttacc caagtgatat tgctgtggag 120
 tgggaatcaa atggccagcc cgaaaacaat tataagacca caccctctgt gctggacagc 180
 gatggctcct tcgacctggt ctccaagctg actgtggata aatctagatg gcagcagggg 240
 aacgtcttta gttgttcagt gatgcatgag gctctgcaca atcattacac ccagaagagc 300

ctgtccctgt ctcccggc 318

<210> 11

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 11

gaggtccagc tggtcgaatc cggaggagga ctggtgaagc caggaggag tctgaaactg 60
 tcatgcgccg ctacgggcta taccttcaca tcttacgtca tgcactgggt gaggcaggca 120
 cctggcaagg gactggaatg gatcgatata attaaccat acaatgacgg cactaagtat 180
 aacagaaaat ttcagggcag agtgaccatc agctccgata agagcatttc cacagcttac 240

atggagctgt ctagtctgag gagcgaagac accgccatgt actattgcgc tcgggggacc 300

tactattacg gaacaagagt gttcgattat tggggacagg gcaccctggt cacagtgtca 360

agcgcttcca caaaggggcc ttctgtgttt ccactggcac cctcctctaa atctactagt	420
ggaggcaccg cagccctggg atgtctgggt aaggactact tcccagagcc cgtcacagtg	480
tcatggaaca gcggcgcact gactagcggg gtccatacct ttcttgccgt gctgcagagt	540
tcaggcctgt atagcctgag ctccgtggtc acagtgcat ctagttcact ggggactcag	600
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagcca tccaatacta aagtcgacaa gaaagtggaa	660
cccaagtctt gtgataaac acatacttgc ccaccttgtc ctgcaccaga gctgctggga	720
ggaccatccg tgttctgtt tccaccaag cctaaagata ctctgatgat tagtcgcaca	780
ccagaagtga cttgcgtggt cgtggacgtg agccacgagg accccgaagt caagttcaac	840
tggtagctgg acggcgtcga ggtgcataat gccaaagcca aaccagggga ggaacagtat	900
aatagtacat acagagtcgt gtcagtgtg accgtcctgc accaggattg gctgaacggc	960
aaggagtaca agtgcaaagt gtccaataag gctctgccc cactatcga gaaaaccatt	1020
tctaaggcaa aagggcagcc tcgagaacca caggtctatg tgctgcctcc atcacgggat	1080
gagctgacaa agaaccaggt cagcctgctg tgtctgggtg aagggttcta cccctctgac	1140
atcgctgtgg agtgggaaag taatggacag cctgaaaaca attatctgac ttggccccct	1200
gtgctggact ccgatggatc tttctttctg tacagcaagc tgaccgtgga caaatccga	1260
tggcagcagg gcaacgtctt ttcatgtagc gtgatgcatg aggcctgca caatcattac	1320
accagaagt cctgtctct gagtcccggc aaa	1353
<210> 12	
<211> 363	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide	
<400> 12	
gaggtccagc tggtcgaatc cggaggagga ctggtgaagc caggaggag tctgaaactg	60
tcatgcgccg ctacgggcta taccttcaca tcttacgtca tgcaactgggt gaggcaggca	120
cctggcaagg gactggaatg gatcggaat attaacccat acaatgacgg cactaagtat	180
aacgagaaat ttacgggcag agtgaccatc agtccgata agagcatttc cacagcttac	240
atggagctgt ctagtctgag gagcgaagac accgcatgt actattgcgc tcgggggacc	300
tactattacg gaacaagagt gttcgattat tggggacagg gcaccctggt cacagtgtca	360
agc	363

<210> 13

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 13

gcttcacaa aggggccttc tgtgtttcca ctggcaccct cctctaaatc tactagtga	60
ggcaccgcag ccctgggatg tctggtgaag gactacttcc cagagcccggt cacagtgtca	120
tggacacagcg gcgcactgac tagcggggtc catacctttc ctgccgtgct gcagagttca	180
ggcctgtata gcctgagctc cgtgggtcaca gtgccatcta gttcactggg gactcagacc	240
tacatctgca acgtgaatca caagccatcc aataactaaag tcgacaagaa agtg	294

<210> 14

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 14

gcaccagagc tgctgggagg accatccgtg ttctgtttc cacccaagcc taaagatact	60
ctgatgatta gtcgcacacc agaagtgact tgcgtgggtcg tggacgtgag ccacgaggac	120
cccgaagtca agttcaactg gtacgtggac ggcgctgagg tgcataatgc caagacaaa	180
cccagggagg aacagtataa tagtacatag agagtcgtgt cagtgtgtac cgtcctgcac	240
caggattggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaagtgt ccaataaggc tctgcccgca	300
cctatcgaga aaaccatttc taaggcaaaa	330

<210> 15

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 15

gggcagcctc gagaaccaca ggtctatgtg ctgcctccat cacgggatga gctgacaaag	60

aaccagggtca gcctgctgtg tctgggtgaaa gggttctacc cctctgacat cgctgtggag 120
 tgggaaagta atggacagcc tgaaaacaat tatctgactt ggccccctgt gctggactcc 180
 gatggatctt tctttctgta cagcaagctg accgtggaca aatcccgatg gcagcagggc 240

aacgtctttt catgtagcgt gatgcatgag gccctgcaca atcattacac ccagaagtcc 300
 ctgtctctga gtccccgc 318

<210> 16

<211> 639

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 16

gatattcaga tgaccagag cccaagctcc ctgagtgcct cagtgggcga ccgagtcacc 60
 atcacatgct ccgtttctag ttcagtgtct tacatgaact ggtatcagca gactccaggg 120
 aaggcaccca aacggtggat ctacgatacc tcaaagctgg ccagcggagt gccctccaga 180

ttcagcggct ccgggtctgg aacagactat acttttacca tcagctccct gcagcctgag 240
 gatattgcta cttactattg ccagcagtgg tctagtaatc cattcacttt tggccagggg 300
 accaagctgc agatcacaa gactgtggcc gctcccagcg tcttcatttt tccccctagc 360
 gacgagcagc tgaaatctgg cacagccagt gtggtctgtc tgctgaacaa tttctacct 420
 cgcaagcaa aggtgcagt gaaagtcgat aacgccctgc agagtggcaa cagccaggag 480
 agcgtgacag aacaggactc caaggattct acttatagtc tgtcaagcac cctgacactg 540
 tccaaagctg actacgagaa gcacaaagtg tatgcatgcg aagtcacca tcagggactg 600

tcctctctctg tgacaaaatc ttttaacaga ggcaaatgt 639

<210> 17

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 17

gatattcaga tgaccagag cccaagctcc ctgagtgcct cagtgggcga ccgagtcacc 60
 atcacatgct ccgtttctag ttcagtgtct tacatgaact ggtatcagca gactccaggg 120

aaggcaccaca aacggtggat ctacgatacc tcaaagctgg ccagcggagt gccctccaga	180
ttcagcggct ccgggtctgg aacagactat acttttacca tcagctccct gcagcctgag	240
gatatgtcta cttactatig ccagcagtggt tctagtaatc cattcacttt tggccagggg	300
accaagctgc agatcaca	318
<210> 18	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 18	
aggactgtgg ccgctccag cgtcttcatt tttccccta gcgacgagca gctgaaatct	60
ggcacagcca gtgtggtctg tctgctgaac aatttctacc ctgcgaagc aaaggtgcag	120
tggaaagtgc ataagccct gcagagtggc aacagccagg agagcgtgac agaacaggac	180
tccaaggatt ctacttatag tctgtcaagc acctgacac tgtccaaagc tgactacgag	240
aagcacaagc tgtatgatg cgaagtcacc catcaggagc tgctctctcc tgtgacaaaa	300
tcttttaaca gaggcgaatg t	321
<210> 19	
<211> 654	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 19	
gatattcagc tgactcagtc acccgctagc ctggcagtga gtctgggcca gagggccacc	60
atcagctgca aggtttcaca gagcgtcgac tacgatggcg acagctacct gaactggtat	120
cagcagatcc ctgggcagcc ccctaaactg ctgatctacg acgcctctaa tctggtgagt	180
ggcatcccc cacgtttctc cggtctctgg agtggaactg atttaccct gaacattcac	240
cccgtggaga aggtcgacgc cgctacatac cattgccagc agtcacaga ggaccctgg	300
actttcgcg ggggaaccaa gctggaaatc aaacggacag tggcagcccc atcgtcttc	360
atttttctc catctgacga gcagctgaaa tcagggactg ctagectggt ctgtctgctg	420
aacaattttt acccaagaga agcaaagtg cagtggaaag tcgataacgc cctgcagtcc	480

ggaaattctc aggagagtgt gacagaacag gattcaaagg acagcactta ttccttgagc	540
tccaccctga cactgtccaa agctgattac gagaagcaca aagtgtatgc atgcgaagtc	600
acccatcagg gactgtctag tcccgtagaca aagtctttca atcgaggcga atgt	654
<210> 20	
<211> 333	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 20	
gatattcagc tgactcagtc acccgctagc ctggcagtga gtctgggcca gagggccacc	60
atcagctgca aggcttcaca gagcgtcgac tacgatggcg acagctacct gaactggtat	120
cagcagatcc ctgggcagcc ccctaaactg ctgatctacg acgcctctaa tctggtgagt	180
ggcatccccc cacgtttctc cggtctctggg agtggaaactg attttaccct gaacattcac	240
cccgtggaga aggtcgacgc cgctacatac cattgccagc agtccacaga ggaccctgg	300
actttcggcg ggggaaccaa gctggaaatc aaa	333
<210> 21	
<211> 321	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 21	
cggacagtgg cagcccatc cgtcttcatt tttcctccat ctgacgagca gctgaaatca	60
gggactgcta gcgtggtctg tctgctgaac aatttttacc caagagaagc aaaggtgcag	120
tggaaagtgc ataacgcctt gcagtcagg aattctcagg agagtgtgac agaacaggat	180
tcaaaggaca gcacttatc cctgagctcc acctgacac tgtccaaagc tgattacgag	240
aagcacaagc tgtatgcatg cgaagtcacc catcaggagc tgtctagtcc cgtgacaaag	300
tctttcaatc gaggcgaatg t	321
<210> 22	
<211> 1452	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 22

gatattcagc tgacacagag tcctgcatca ctggctgtga gcctgggaca gcgagcaact	60
atctcctgca aagccagtca gtcagtggac tatgatggcg actcctatct gaactggtac	120
cagcagatcc cagggcagcc ccctaagctg ctgatctacg acgcctcaaa tctggtgagc	180
ggcatccac cagattcag cggcagcggc tctgggactg atttaccct gaacattcac	240
ccagtcgaga aggtggacgc cgctacctac cattgccagc agtctaccga ggaccctgg	300
acattcgcg ggggaactaa actggaaatc aaggaggag gagcagtg cggaggagg	360
tcaggaggag gaggaagcca ggtgcagctg cagcagagcg gagcagagct ggtcagacca	420
ggaagctccg tgaatttc ctgtaaggct tctggctatg cttttctag ttactggatg	480
aattgggtga agcagaggcc aggacaggcg ctggaatgga tcgggcagat ttggcccggg	540
gatggagaca ccaactataa tggaaagt c aaaggcaagg ccacactgac tgctgacgag	600
tcaagctcca cagcctatat gcagctgtct agtctggcaa gcgaggattc cgccgtgtac	660
ttttgcgtc ggagagaaac cacaactgtg ggcaggtact attacgtat ggactactgg	720
ggccagggga ccacagtac cgtgtcaagc gcagccgaac ccaaatcctc tgataagacc	780
cacacatgcc ctccatgtcc agtcctgag gctgcaggag gaccaagcgt gttcctgttt	840
ccccctaac ctaaggacac actgatgac tctcgacac ccgaagtcac ttgtgtggtc	900
gtgagcgtga gccacagga ccctgaagtc aaattcaact ggtacgtgga tggcgtcgag	960
gtgcataatg ccaaaactaa gcctaggag gaacagtata actccactta ccgctcgtg	1020
tctgtcctga ccgtgctgca tcaggactgg ctgaacggaa aggagtacaa atgcaagggtg	1080
agcaacaagg cactgccagc ccccatcgag aagacaattt ccaagcaaa gggccagcct	1140
cgagaaccac aggtctatgt gtaccaccc agccgggacg agctgaccaa aaaccagtc	1200
tcctgacat gtctggtgaa gggattttat cttctgata ttgccgtgga gtgggaaagt	1260
aatggccagc cagaaaacaa ttacaagact acccctccag tgctggattc tgacgggagt	1320
ttcgtctggt tcagtaaaact gactgtggat aagtcacggt ggcagcaggg aaacgtcttt	1380
agttgttcag tgatgcacga ggcactgcac aatcattaca ccagaaaag cctgtccctg	1440
tctcccgca ag	1452

<210> 23

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 23

gatattcagc tgacacagag tcttgcata ctggctgtga gcctgggaca gcgagcaact 60

atctctgca aagccagtca gtcagtggac tatgatggcg actcctatct gaactggtac 120

cagcagatcc cagggcagcc ccctaagctg ctgatctacg acgcctcaaa tctggtgagc 180

ggcatccac cagattcag cggcagcggc tctgggactg attttaccct gaacattcac 240

ccagtcgaga aggtggacgc cgctacctac cattgccagc agtctaccga ggaccctgg 300

acattcggcg ggggaactaa actggaaatc aag 333

<210> 24

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 24

caggtgcagc tgcagcagag cggagcagag ctggtcagac caggaagctc cgtgaaaatt 60

tctgttaagg cttctggcta tgcattttct agttactgga tgaattgggt gaagcagagg 120

ccaggacagg gcctggaatg gatcgggcag atttggcccg gggatggaga caccaactat 180

aatggaaagt tcaaaggcaa ggccacactg actgctgacg agtcaagctc cacagcctat 240

atgcagctgt ctagtctggc aagcgaggat tccgccgtgt acttttgcgc tcggagagaa 300

accacaactg tgggcaggta ctattacgct atggactact ggggccaggg gaccacagtc 360

accgtgtcaa gc 372

<210> 25

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 25

gctcctgagg ctgcaggagg accaagcgtg ttcctgtttc cccctaaacc taaggacaca	60
ctgatgatct ctcggacacc cgaagtcact tgtgtggtcg tgagcgtgag ccacgaggac	120
cctgaagtca aattcaactg gtacgtggat ggcgtcgagg tgcataatgc caaaactaag	180
cctagggagg aacagtataa ctccacttac cgcgtcgtgt ctgtcctgac cgtgctgcat	240
caggactggc tgaacggaaa ggagtacaaa tgcaaggatga gcaacaaggc actgccagcc	300
cccatcgaga agacaatttc caagcaaag	330

<210> 26

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 26

ggccagctc gagaaccaca ggtctatgtg taccaccca gccgggacga gctgacaaa	60
aaccaggctc cctgacatg tctggtgaag ggattttatc cttctgatat tgccgtggag	120
tgggaaagta atggccagcc agaaaacaat tacaagacta cccctccagt gctggattct	180
gacgggagtt tcgctctggt cagtaaaactg actgtggata agtcacggtg gcagcaggga	240
aacgtcttta gttgttcagt gatgcacgag gactgcaca atcattacac ccagaaaagc	300

ctgtccctgt ctcccggc	318

<210> 27

<211> 657

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 27

gacattgtga tgacacagtc cctgccact ctgagtctgt caccaggcga gcgggctacc	60
ctgagttgca gaagctccaa gagcctgcag aacgtgaatg gaaacacata cctgtattgg	120
ttccagcaga aaccaggcca gtctcccag ctgctgatct acaggatgac aaatctgaac	180
agcggagtgc ctgaccgctt cagcggctcc gggtctggaa ccgagttcac cctgacaatt	240
tctagtctgg agcccgaaga tttcgagtc tactattgca tgcagcacct ggagtatcct	300
atcaccttgg gcgtctggac aaagctggag atcaagcgaa ctgtggccgc tccatccgtc	360

ttcatctttc ccccttctga cgagcagctg aagtcggca cagcctctgt ggtctgtctg	420
ctgaacaatt tctacccag agaagcaaag gtgcagtga aagtcgataa tgcctgcag	480
agtgggaact cacaggagag cgtgactgaa caggactcca aggattctac ctatagtctg	540
tcaagcactc tgaccctgag caaagctgac tacgagaagc acaaagtga tgcatgcgaa	600
gtcacacatc aggggctgtc ctctccgtg actaaaagct ttaatcgggg agagtgt	657

<210> 28

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 28

gacattgtga tgacacagtc ccctgccact ctgagtctgt caccaggcga gcgggctacc	60
ctgagttgca gaagctccaa gagcctgcag aacgtgaatg gaaacacata cctgtattgg	120
ttccagcaga aaccaggcca gtctcccag ctgctgatct acaggatgac aaatctgaac	180
agcggagtg ctagccgctt cagcggctcc gggctctggaa ccgagttcac cctgacaatt	240
tctagtctgg agcccgaaga tttcgcagtc tactattgca tgcagcacct ggagtatcct	300

atcacctttg gcgctgggac aaagctggag atcaag	336

<210> 29

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 29

cgaactgtgg ccgtccatc cgtcttcac tttccccctt ctgacgagca gctgaagtcc	60
ggcacagcct ctgtggtctg tctgtgaac aatttctacc ccagagaagc aaaggtgcag	120
tggaaagtcg ataatgcct gcagagtggg aactcacagg agagcgtgac tgaacaggac	180
tccaaggatt ctacctatag tctgtcaagc actctgaccc tgagcaaagc tgactacgag	240

aagcacaag tgtatgcatg cgaagtcaca catcaggggc tgtcctctcc cgtgactaaa	300

agctttaatc ggggagagtg t	321

<210> 30

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 30

cagggtccagc tgggtggaatc cggaggagga gtggtccagc ctggacgac tctgagactg	60
agttgcgcgc cttcagggtt caagtttagc ggggtacggaa tgcactgggt gaggcaggca	120
ccaggcaaaag ggctggagtg ggtcgccgtg atctggtagt acggcagcaa gaagtactat	180
gtcgattctg tgaaggcgag gttcaccatt agccgcgaca actccaaaaa tacactgtac	240
ctgcagatga actccctgag agccgaagac accgctgtgt actattgcgc caggcagatg	300
ggctattggc acttcgatct gtggggacga ggaaccctgg tcacagttag ctccgcatct	360
acaaaggggc ccagtgtgtt tccactggct ccctctagta aatccacttc tggaggaacc	420
gcagcactgg gatgtctggt gaaggattac ttcccagagc ccgtcaccgt gatttggaac	480
tcaggggctc tgacctccgg agtccatata tttccagcag tgcgtcagtc aagcggcctg	540
tacagcctgt cctctgtggt cactgtgccc agttcaagcc tggggactca gacctatata	600
tgcaacgtga atcacaagcc atcaaatacc aaagtcgaca agaaagtgga acccaagagc	660
tgtgataaaa cacatacttg cccaccttgt cctgcaccag agctgctggg aggaccaagc	720
gtgttcctgt ttccaccaa gcctaaagac actctgatga tttcccggac acccgaagtg	780
acttgctggt tegtggacgt gtctcacgag gacccgaag tcaagttcaa ctggtacgtg	840
gatggcgtcg aggtgcataa tgctaagaca aaaccccag aggaacagta caattcaaca	900
tatcgggtcg tgagcgtcct gactgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaggagtat	960
aagtgcaaag tgagtaataa ggctctgccc gcacctatcg agaaaacat ttctaaggct	1020
aaagggcagc ctgcgaacc acaggtctac gtgtatctc catctcgaga cgagctgact	1080
aagaaccagg tcagtctgac ctgtctggtg aaagggtttt accctagcga tatcgcagtg	1140
gagtgggaat ccaatggaca gccagaaaac aattataaga ccacaccccc tgtgctggac	1200
agcgatggca gcttcgact ggtcagtaag ctgacagtgg ataatcaag atggcagcag	1260
ggcaacgtct ttagttgttc agtgatgcat gaggccctgc acaatcatta cactcagaag	1320
agcctgtccc tgtctcctgg caaa	1344

<210> 31

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 31

caggctccagc tgggtggaatc cggaggagga gtggccagc ctggacgac tctgagactg	60
agttgcgcgc cttcagggtt caagtttagc gggtacggaa tgcactgggt gagcaggca	120
ccaggcaaag ggctggagtg ggtcgccgtg atctggtatg acggcagcaa gaagtactat	180
gtcgattctg tgaagggcag gttcaccatt agccgcgaca actccaaaaa tacactgtac	240
ctgcagatga actccctgag agccgaagac accgctgtgt actattgcgc caggcagatg	300
ggctattggc acttcgatct gtggggacga ggaaccctgg tcacagttag ctcc	354

<210> 32

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 32

gcattctaaa agggggccag tgtgtttcca ctggctccct ctagtaaatc cacttctgga	60
ggaaccgcag cactgggatg tctgggaag gattacttcc cagagcccggt caccgtgagt	120
tggaaactcag gggctctgac ctccggagtc cataatttc cagcagtgtc gcagtcaagc	180
ggcctgtaca gcctgtctc tgtggtcact gtgcccagtt caagcctggg gactcagacc	240
tatatctgca acgtgaatca caagccatca aataccaaag tcgacaagaa agtg	294

<210> 33

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 33

gcaccagagc tgctgggagg accaagcgtg ttctgtttc cacccaagcc taaagacact	60
ctgatgatgt cccggacacc cgaagtact tgcgtggtcg tggacgtgtc tcacaggagc	120
cccgaagtca agttcaactg gtacgtggat ggcgtcgagg tgcataatgc taagacaaaa	180

ccccgagagg aacagtacaa ttcaacatat cgggtcgtga gcgtcctgac tgtgctgcac	240
caggactggc tgaacggcaa ggagtataag tgcaaagtga gtaataaggc tctgcccgca	300
cctatcgaga aaaccatttc taaggctaaa	330
<210> 34	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 34	
gggcagcctc gcgaaccaca ggtctacgtg tatectccat ctcgagacga gctgactaag	60
aaccaggtea gtctgacctg tctgggtgaaa gggttttacc ctacgatgat cgcagtggag	120
tgggaatcca atggacagcc agaaaacaat tataagacca caccctctgt gctggacagc	180
gatggcagct tcgcactggt cagtaagctg acagtggata aatcaagatg gcagcagggc	240
aacgtcttta gttgttcagt gatgatgag gccctgcaca atcattacac tcagaagagc	300
ctgtccctgt ctctggc	318
<210> 35	
<211> 1356	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 35	
caggcttacc tgcagcagtc cggagcagaa ctggtccgac caggagcttc cgtgaaaatg	60
tcttgcaaag caagtggcta cactttcacc agctataaca tgcactgggt gaaacagaca	120
cctcgacagg gactggagtg gatcgagca atctaccag ggaacggaga cactagctat	180
aatcagaagt ttaaaggga ggctacactg actgtggata agagctcttc tactgcatac	240
atgcagctga gttcactgac cagcgaagac tccgtgtgt atttctgcgc aagggtggtc	300
tactactcca attcttactg gtacttcgat gtgtggggca ctgggaccac agtcaccgtg	360
agctccgct caaccaaagg acctagctg ttcccactgg ctccctctag taagagtaca	420
tcaggaggaa ctgcagctct gggatgtctg gtgaaggact acttcccaga gcccgtcaca	480
gtgtcttggg acagtggggc actgacatct ggagtccata cttttctgc cgtgctgcag	540

tcaagcgggc tgtacagcct gtctctgtg gtcactgtgc caagttcaag cctgggaacc 600

cagacatata tctgcaacgt gaatcacaaa ccaagcaata ccaaggtcga caagaaagtg 660

gaacccaaat cctgtgataa gactcatacc tgcccacett gtctgcacc agagctgtg 720

ggaggacat ccgtgttctt gttccaccc aaacctagg acacctgat gatttctaga 780

acccagaag tcacatgcgt ggtcgtggac gtgagccacg aggacccga agtcaagttt 840

aactggtagc tggatggcgt cgaggtgcat aatgctaaaa caaagcccg ggaggaacag 900

tacaactcca cctatagagt cgtgtctgtc ctgacagtgc tgcaccagga ctggctgaac 960

gggaaggagt ataaatgcaa ggtgagcaac aaggcactgc ccgccctat cgagaagaca 1020

atttccaaag ctaagggaca gcctagggaa ccacaggtct acgtgtgcc tccatctcgc 1080

gacgagctga ctaaaaacca ggtcagctctg ctgtgtctgg tgaagggtt ctatcccagc 1140

gatatcgagc tggagtggga atccaatggc cagcctgaaa acaattacct gacctggccc 1200

cctgtgtctg actcagatgg cagcttcttt ctgtatagta aactgacagt ggataagtca 1260

cgctggcagc aggggaacgt ctttagctgt tccgtgatgc atgaggccct gcacaatcat 1320

tacaccaga aatctctgag tctgtcaccc ggcaag 1356

<210> 36

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 36

caggcttacc tgcagcagtc cggagcagaa ctggtcgac caggagcttc cgtgaaaatg 60

tcttgcaaag caagtggcta cactttcacc agctataaca tgcactgggt gaaacagaca 120

cctcgacagg gactggagtg gatcggagca atctaccag ggaacggaga cactagctat 180

aatcagaagt ttaaagggaa ggctacactg actgtggata agagctctc tactgcatac 240

atgcagctga gttcactgac cagcgaagac tccgtgtgt atttctgcgc aagggtggtc 300

tactactcca attcttactg gtacttcgat gtgtggggca ctgggaccac agtcaccgtg 360

agctcc 366

<210> 37

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 37

gcctcaacca aaggacctag cgtgttccca ctggctccct ctagtaagag tacatcagga	60
ggaactgcag ctctgggatg tctgggaag gactacttcc cagagcccggt cacagtgtct	120
tggaacagtg gggcactgac atctggagtc catacttttc ctgccgtgct gcagtcaagc	180
gggctgtaca gcctgtcttc tgtggtcact gtgccaagtt caagcctggg aaccagaca	240

tatatctgca acgtgaatca caaaccaagc aataccaagg tcgacaagaa agtg	294

<210> 38

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 38

gcaccagagc tgctgggagg accatccgtg ttcctgtttc cacccaaacc taaggacacc	60
ctgatgattt ctagaacccc agaagtcaca tgcgtggctg tggacgtgag ccacgaggac	120
cccgaagtca agtttaactg gtacgtggat ggcgtcgagg tgcataatgc taaaacaaag	180
ccccgggagg aacagtacaa ctccacctat agagtcgtgt ctgtcctgac agtgctgcac	240

caggactggc tgaacgggaa ggagtataaa tgcaaggatga gcaacaaggc actgcccgcc	300
cctatcgaga agacaatttc caaagctaag	330

<210> 39

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 39

ggacagccta gggaaccaca ggtctacgtg ctgcctccat ctgcgcacga gctgactaaa	60
aaccaggatca gtctgctgtg tctgggaag ggattctatc ccagcgatat cgcagtggag	120
tggaatcca atggccagcc tgaaaacaat tacctgacct ggccccctgt gctggactca	180

gatggcagct tctttctgta tagtaaactg acagtggata agtcacgctg gcagcagggg	240
aacgtcttta gctgttccgt gatgcatgag gccctgcaca atcattacac ccagaaatct	300
ctgagtctgt cacccgcc	318
<210> 40	
<211> 1356	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 40	
gaagtccagc tggtcgaatc tggaggagga ctggtgcagc ctggacgac cctgagactg	60
tcttgccgct ctagtggctt cacttttaac gactatgcaa tgcactgggt gcgccaggca	120
ccagggaagg gactggagt ggtgagcacc atctcctgga acagcggatc tattggctat	180
gcagacagcg tgaaaggcag gttcacaatc agtcgcgata acgccaagaa atcactgtac	240
ctgcagatga atagcctgag agccgaagac acagctctgt actattgcgc caaggatatt	300
cagtatggga actactatta cggaatggac gtgtggggcc aggggaccac agtcaccgtg	360
agctccgct caacaaaggg gcccagcgtg tttccactgg ctccctctag taaaagtacc	420
tcaggcggga cagcagccct gggatgtctg gtgaaggatt acttcccaga gcccgccacc	480
gtgtcttgga acagtggcgc tctgacaagc ggggtccata cttttccagc agtgctgcag	540
tcaagcggcc tgtattccct gtctctgtg gtcactgtgc ccagttcaag cctggggact	600
cagacctaca tctgcaact gaatcacaa ccatctaata ccaaagtcga caagaaagt	660
gaaccaaga gttgtgataa aacacatact tgcccacctt gtctgcacc agagctgctg	720
ggaggacat cgtgttccct gtttccaccc aagcctaaag acaccctgat gattagcagg	780
actcccgaag tcacctgct ggtcgtggac gtgtccacg aggacccga agtcaagttc	840
aactggtacg tggatggcgt cgaggtgcat aatgctaaga caaaaccccg agaggaacag	900
tataattcca cttaccgggt cgtgtctgtc ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac	960
ggcaaggagt acaagtgcaa agtgtctaata aaggctctgc ccgacatct cgagaaaaca	1020
attagcaagg ctaaaggcca gcctagagaa ccacaggtct atgtgctgcc tccaagcagg	1080
gacgagctga ctaagaacca ggtctccctg ctgtgtctgg tgaaagggtt ctaccctagt	1140
gatatgcag tggagtggga atcaaatgga cagccagaaa acaattatct gacatggccc	1200
cctgtgctgg actcagatgg aagcttcttt ctgtactcca agctgactgt ggataaatct	1260
cgggtggcagc agggcaacgt ctttagctgt tccgtgatgc atgaggccct gcacaatcat	1320

tacacccaga agtctctgag tctgtcacct ggcaaa 1356

<210> 41

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

gaagtcacgc tggtcgaatc tggaggagga ctggtgcagc ctggacgac cctgagactg	60
tcttgcgccg ctagtggctt cacttttaac gactatgcaa tgcactgggt gcgccaggca	120
ccagggaagg gactggagtg ggtgagcacc atctcctgga acagcggatc tattggctat	180
gcagacagcg tgaaaggcag gttcacaatc agtcgcgata acgccaagaa atcactgtac	240
ctgcagatga atagcctgcg agccgaagac acagctctgt actattgcgc caaggatatt	300

cagtatggga actactatta cggaatggac gtgtggggcc aggggaccac agtcaccgtg	360
agctcc	366

<210> 42

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

gcctcaacaa aggggcccag cgtgtttcca ctggctccct ctagtaaaag tacctcaggc	60
gggacagcag ccctgggatg tctggatgaag gattacttcc cagagcccg caccgtgtct	120
tggaacagtg gcgctctgac aagcggggtc catacttttc cagcagtgtc gcagtcaagc	180

ggcctgtatt ccctgtcttc tgtggtcact gtgcccagtt caagcctggg gactcagacc	240
tacatctgca acgtgaatca caagccatct aataccaaag tcgacaagaa agtg	294

<210> 43

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 43

gcaccagagc tgctgggagg accatccgtg ttctgtttc cacccaagcc taaagacacc	60
ctgatgatta gcaggactcc cgaagtcacc tgcgtggtcg tggacgtgtc ccacgaggac	120
cccgaagtca agttcaactg gtacgtggat ggcgctcagg tgcataatgc taagacaaaa	180

ccccgagagg aacagtataa ttccacttac cgggtcgtgt ctgtcctgac cgtgctgcac	240
caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaagtgt ctaataaggc tctgcccga	300
cctatcgaga aaacaattag caaggctaaa	330

<210> 44

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 44

gggcagccta gagaaccaca ggtctatgtg ctgcctcaa gcaggacga gctgactaag	60
aaccaggctc cctgctgtg tctggtgaaa gggttctacc ctagtgatat cgcagtggag	120

tggaatcaa atggacagcc agaaaacaat tatctgacat ggccccctgt gctggactca	180
gatggaagct tctttctgta ctccaagctg actgtggata aatctcgtgt gcagcagggc	240
aacgtcttta gctgttccgt gatgcatgag gccctgcaca atcattacac ccagaagtct	300
ctgagtctgt cacctggc	318

<210> 45

<211> 639

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 45

cagatcgtcc tgtcacagag ccccgctatc ctgtccgcat ctctggcga gaagtgacc	60

atgacatgcc gagctagctc ctctgtctcc tacatgcact ggtatcagca gaagcccggg	120
agttcaccta aaccatggat ctacgcccc tcaaacctgg ctageggagt gccagcacgg	180
ttcagtggct caggagcgg aacatcctat tctctgacta tttctagagt ggaggctgaa	240

gacgccgcta cctactattg ccagcagtgg tccttcaatc cccctacctt tggcgcaggg 300
 acaaagctgg agctgaaaag gaccgtggca gcccctagtg tcttcatttt tccaccctcc 360
 gacgaacagc tgaagtccgg cacagcctct gtggtctgtc tgctgaacaa tttctaccca 420
 cgcgaggcca aggtgcagtg gaaagtcgat aacgctctgc agagtggcaa cagccaggag 480

agcgtgactg aacaggactc caaggattct acctatagtc tgagctccac tctgaccctg 540
 agcaaagcag attacagaa gcacaaagtg tatgcctgcg aagtcacaca tcagggactg 600
 tctagtctg tgactaaaag cttaacaga ggcgaatgt 639

<210> 46

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

cagatcgctc tgtcacagag ccccgctatc ctgtccgcat ctctggcga gaagtgacc 60
 atgacatgcc gagctagctc ctctgtctcc tacatgcact ggtatcagca gaagcccggg 120

agttcaccta aaccatggat ctacgcccc tcaaacctgg ctagcggagt gccagcacgg 180
 ttcagtggct caggagcgg aacatcctat tctctgacta tttctagagt ggaggctgaa 240
 gacgccgcta cctactattg ccagcagtgg tccttcaatc cccctacctt tggcgcaggg 300
 acaaagctgg agctgaaa 318

<210> 47

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

aggaccgtgg cagcccctag tgtcttcatt tttccaccct ccgacgaaca gctgaagtcc 60

ggcacagcct ctgtggtctg tctgctgaac aatttctacc cacgcgaggc caaggtgcag 120
 tggaaagtgc ataacgtct gcagagtggc aacagccagg agagcgtgac tgaacaggac 180
 tccaaggatt ctacctatag tctgagctcc actctgaccc tgagcaaagc agattacgag 240
 aagcacaaag tgtatgctg cgaagtcaca catcaggagc tgtctagtcc tgtgactaaa 300

agctttaaca gaggcgaatg t 321

<210> 48

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

gaaatcgicc tgacacagtc ccctgccact ctgagtctgt caccaggcga gagggctacc	60
ctgtcttgcc gcgcaagcca gtccgtgagc tcctacctgg cctggatca gcagaagcca	120
gggcaggctc ccagactgct gatctacgac gcatccaacc gagcaaccgg catccccgca	180
cggttctctg gcagtgggtc aggaacagac ttaccctga caatctctag tctggagccc	240
gaagatttcg ctgtgtacta ttgccagcag aggtctaatt ggctatcac ctttgccag	300
gggacacggc tggagattaa gagaactgtg gccgtccaa gtgtcttcac tttcccct	360
agcgacgaac agctgaaac cggcacagcc tctgtggtct gtctgtgaa caattctac	420

ccccgcgagg caaaggtgca gtggaaagtc gataacgccc tgcagagcgg caacagccag	480
gagtcgtga ctgaacagga cagtaaggat tcaacctata gcctgtcaag cactctgacc	540
ctgagcaaag ctgattacga gaagcacaaa gtgtatgcat gcgaagtcac acatcaggga	600
ctgtcctctc ccgtcactaa aagctttaac cgaggcgaat gt	642

<210> 49

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

gaaatcgicc tgacacagtc ccctgccact ctgagtctgt caccaggcga gagggctacc	60
ctgtcttgcc gcgcaagcca gtccgtgagc tcctacctgg cctggatca gcagaagcca	120
gggcaggctc ccagactgct gatctacgac gcatccaacc gagcaaccgg catccccgca	180
cggttctctg gcagtgggtc aggaacagac ttaccctga caatctctag tctggagccc	240
gaagatttcg ctgtgtacta ttgccagcag aggtctaatt ggctatcac ctttgccag	300
gggacacggc tggagattaa g	321

<210> 50

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

agaactgtgg ccgtccaag tgtcttcatt tttcccccta gcgacgaaca gctgaaatcc	60
ggcacagcct ctgtggtctg tctgctgaac aatttctacc cccgcgaggc aaaggtgcag	120
tggaaagtgc ataacgcct gcagagcggc aacagccagg agtctgtgac tgaacaggac	180
agtaaggatt caacctatag cctgtcaagc actctgaccc tgagcaaagc tgattacgag	240
aagcacaag tgtatgcatg cgaagtcaca catcaggac tgcctctcc cgtcactaaa	300
agctttaacc gagcggaatg t	321

<210> 51

<211> 1431

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 51

gacatcaaac tgcagcagag cggagctgag ctggcacgac caggagccag tgtgaaaatg	60
tcatgcaaga caagcggcta caccttcaca cggatatacta tgcactgggt gaaacagaga	120
cccggccagg ggctggaatg gatcggatat attaacctt cccgaggcta caccaactat	180
aatcagaagt ttaaagacaa ggccaccctg accacagata agagctctc tacagcttac	240
atgcagctga gttcactgac tagtgaggac tcagctgtgt actattgcgc aaggtactat	300
gacgatcatt actgtctgga ttattgggga cagggcacta ccctgactgt cagctccgtg	360
gaaggaggga gcggaggctc cggaggatct ggccgggagtg gaggcgtgga cgatatccag	420
ctgacccagt cccagcaat tatgtccgcc tctcccgcg agaaagtac tatgacctgc	480
cgcgcctcta gttcagttag ctacatgaac tggatcagc agaaatcagg caccagcccc	540
aagagatgga tctacgacac atccaagtc gcttctgggg tgccttatag gttcagtggg	600
tcaggaagcg gcacttecta ctctctgacc attagctcca tggaggcaga agatgccgt	660
acatactatt gtcagcagtg gtctagtaat ccactgacat ttggggccgg aactaaactg	720

gagctgaagg cagccgaacc caaatcaagc gacaagacac acacttgccc accttgtcca 780

gcaccagaac tgctgggagg acctagcgtg ttcctgtttc caccctaaacc aaaggatata 840

ctgatgatca gccggacccc tgaggtcaca tgcgtggctg tggacgtgag ccacgaggac 900

cccgaagtca agttcaactg gtacgtggac ggcgctgaag tgcataatgc caaaaccaag 960

cctagggagg aacagtacaa tagtacttat cgcgctcgtg cagtcctgac cgtgctgcat 1020

caggattggc tgaacgggaa ggagtacaaa tgcaaggtgt ccaacaaggc cctgcctgct 1080

ccaatcgaga agaccatttc taaagcaaag ggccagcccc gagaacctca ggtctacgtg 1140

tatctccat cccgggacga gctgacaaaa aaccaggctc ctctgacatg tctggatgaag 1200

gggtttttat catctgatat tgctgtggag tgggaaagta atggacagcc cgagaacaat 1260

tacaagacaa ctccccctgt gctggactcc gatggatctt tcgctctggt cagcaaatg 1320

acagtggaca agtcacagatg gcagcagggc aacgtcttta gttgttcagt gatgcacgag 1380

gcactgcaca atcattacac tcagaaaagc ctgtccctgt ctcccgcaa g 1431

<210> 52

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 52

gacatcaaac tgcagcagag cggagctgag ctggcacgac caggagccag tgtgaaaatg 60

tcatgcaaga caagcggtca caccttcaca cggatatacta tgcactgggt gaaacagaga 120

cccggccagg ggctggaatg gatcgatat attaacctt cccgaggcta caccaactat 180

aatcagaagt ttaaagacaa ggccaccctg accacagata agagctctc tacagcttac 240

atgcagctga gttcactgac tagtgaggac tcagctgtgt actattgcgc aaggtactat 300

gacgatcatt actgtctgga ttattgggga cagggcacta ccctgactgt cagctcc 357

<210> 53

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 53

gatatccagc tgacccagtc cccagcaatt atgtccgcct ctcccggcga gaaagtgact	60
atgacctgcc ggcctctag ttcagtgagc tacatgaact ggtatcagca gaaatcaggc	120
accagcccca agagatggat ctacgacaca tccaaggctcgt cttctggggt gccttatagg	180
ttcagtgggt caggaagcgg cacttcctac tctctgacca ttagctccat ggaggcagaa	240
gatgccgcta catactattg tcagcagtgg tctagtaatc cactgacatt tggggccgga	300
actaaactgg agctgaag	318

<210> 54

<211> 330

<212> DNA

<213>

Artificial Sequence

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

<400> 54

gcaccagaac tgctgggagg acctagcgtg ttctgtttc caccctaaacc aaaggatata	60
ctgatgatca gccggacccc tgaggtcaca tgcgtggctcgt tggacgtgag ccacaggagc	120
cccgaagtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtcgaag tgcataatgc caaaaccaag	180
cctagggagg aacagtacaa tagtacttat cgcgtcgtgt cagtctgac cgtgctgcat	240
caggattggc tgaacgggaa ggagtacaaa tgcaagggtgt ccaacaaggc cctgcctgct	300
ccaatcgaga agaccatttc taaagcaaag	330

<210> 55

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

ggccagcccc gagaacctca ggtctacgtg tatectccat cccgggacga gctgacaaa	60
aaccaggctc ctctgacatg tctggtgaag gggttttatc catctgatat tgctgtggag	120
tgggaaagta atggacagcc cgagaacaat tacaagacaa ctccccctgt gctggactcc	180
gatggatctt tcgtctgtgt cagcaaaactg acagtggaca agtccagatg gcagcagggc	240
aacgtcttta gttgttcagt gatgcacgag gcactgcaca atcattacac tcagaaaagc	300

ctgtccctgt ctccccgc	318
<210> 56	
<211> 1419	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide	
<400> 56	
cagatcgctc tgactcagag ccccgctatt atgtccgctt cccctggaga aaaggtcact	60
atgacttggt cgcctctag ttccgtctcc tacatgaact ggtatcagca gaaatctgga	120
acaagtccca agcgatggat ctacgacact tccaagctgg catctggagt gcctgcccac	180
ttccgaggca gcgctctgg gacaagtat tcaactgacta tttctggcat ggaggccgaa	240
gatgccgcta catactattg ccagcagtg agctccaacc cattcacctt tggatgtggc	300
acaaagctgg agatcaatgg cggaggaggc tccggaggag gaggtcttg aggaggagga	360
agtcaggctc agctcgagca gagcggagca gaactggcta gaccaggagc cagtgtgaaa	420
atgcatgca aggccagcgg ctacacattc actcggata ccatgcattg ggtgaaacag	480
agaccaggac agtgtctgga gtggatcggc tacattaatc ccagcagggg gtacacaaac	540
tacaaccaga agtttaaaga caaggcaacc ctgaccaccg ataagtctag ttcaacagct	600
tatatgcagc tgagctccct gacttcagaa gacagcgtg tgtactattg cgcacgctac	660
tatgacgac actactgtct ggattattgg gggcagggaa ctaccctgac cgtgtctagt	720
gcagccgagc ctaaatcaag cgacaagacc catacatgcc ccccttgtcc ggccgagaa	780
gctgcaggcg gaccaagcgt gttcctgttt ccacccaaac ctaaggatac tctgatgatt	840
agccgaactc ctgaggtcac ctgcgtggc gtgagcgtgt cccacgagga cccagaagtc	900
aagttcaact ggtacgtgga tggggtcgaa gtgcataatg ccaaaaccaa gccagggag	960
gaacagtaca actccactta tcgcgtcgtg tctgtcctga ccgtgctgca ccaggactgg	1020
ctgaatggca aggagtacaa atgtaaggtc tcaaataagg ctctgcccgc ccctatcgaa	1080
aaaactatct caaaggcaaa aggccagcct cgcgaaaccac aggtctacgt gctgccccct	1140
agccgcgagc aactgactaa aaatcaggtc tctctgctgt gtctgggtcaa aggattctac	1200
ccttccgaca tcgccgtgga gtgggaaagt aacggccagc ccgagaacaa ttacctgacc	1260
tggccccctg tctggaactc tgatgggagt ttctttctgt attcaaagct gacagtcat	1320
aaaagccggt ggcagcaggg caatgtgttc agctgctccg tcatgcacga agcactgcac	1380
aaccattaca ctcagaagtc cctgtccctg tcacctggc	1419

<210> 57

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 57

cagatcgctc tgactcagag ccccgctatt atgtccgctt cccctggaga aaaggtcact	60
atgacttggt cgcctctag ttccgtctcc tacatgaact ggtatcagca gaaatctgga	120
acaagtccca agcgatggat ctacgacact tccaagctgg catctggagt gcctgcccac	180
ttccgaggca gcggtctctgg gacaagtat tcaactgacta tttctggcat ggaggccgaa	240
gatgccgcta catactattg ccagcagctgg agtccaacc cattcacctt tggatgtggc	300
acaaagctgg agatcaat	318

<210> 58

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 58

caggtccagc tgcagcagag cggagcagaa ctggctagac caggagccag tgtgaaaatg	60
tcatgcaagg ccagcggcta cacattcact cggatatacca tgcattgggt gaaacagaga	120
ccaggacagt gtctggagtg gatcggctac attaatccca gcagggggta cacaaactac	180
aaccagaagt ttaaagacaa ggcaaccctg accaccgata agtctagttc aacagcttat	240
atgcagctga gctccctgac ttcagaagac agcgtgtgt actattgcgc acgtactat	300
gacgatcact actgtctgga ttattggggg cagggaacta ccctgaccgt gtctagt	357

<210> 59

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 59

gcgccagaag ctgcaggcgg accaagcgtg ttctgtttc cacccaaacc taaggatact	60
ctgatgatta gccgaactcc tgaggtcacc tgcgtggtcg tgagcgtgtc ccacgaggac	120
ccagaagtca agttcaactg gtacgtggat ggggtcgaag tgcataatgc caaaaccaag	180
cccagggagg aacagtacaa ctccattat cgcgtcgtgt ctgtcctgac cgtgctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaaa tgtaaggtct caaataaggc tctgcccccc	300
cctatcgaaa aaactatctc aaaggcaaaa	330

<210> 60

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

ggccagcttc ggaaccaca ggtctacgtg ctgcccccta gccgcgacga actgactaaa	60
aatcaggctct ctctgctgtg tctggtcaaa ggattctacc cttccgacat cgccgtggag	120
tgggaaagta acggccagcc cgagaacaat tacctgacct ggccccctgt gctggactct	180
gatgggagtt tctttctgta ttcaaagctg acagtcgata aaagccggtg gcagcagggc	240
aatgtgttca gctgctccgt catgcacgaa gcaactgcaca accattacac tcagaagtcc	300
ctgtccctgt cacctggc	318

<210> 61

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

cagatcgtcc tgactcagag ccccgctatt atgtccgcaa gccctggaga gaaagtgact	60
atgacctgtt ccgcatctag ttccgtgtcc tacatgaact ggtatcagca gaaatctgga	120
acaagtccca agcgatggat ctacgacact tccaagctgg catctggagt gcctgccac	180
ttccgaggca gcggtcttg gacaagtat tcaactgacta ttagcggcat ggaggccgaa	240
gatgccgcta catactattg ccagcagtgg agtccaacc cattcacctt tggatgtggc	300

acaaagctgg agatcaatgg cggaggaggc tccggaggag gaggtcttgg aggaggagga	360
agtcaggctc agctgcagca gtccggagca gaactggcta gaccaggagc cagtgtgaaa	420
atgtcatgca aggccagcgg ctacacattc actcgggtata ccatgcattg ggtgaaacag	480
agaccaggac agtgtctgga gtggatcggc tacattaatc ccagcagggg gtacacaaac	540
tacaaccaga agtttaaaga caaggcaacc ctgaccaccg ataagtctag ttcaacagct	600
tatatgcagc tgagctccct gacttcagaa gacagcgtg tgtactattg cgcacgctac	660
tatgacgac actactccct ggattattgg gggcagggaa ctaccctgac cgtgtctagt	720
gcagccgagc ctaaatcaag cgacaagacc catacatgcc ccccttgtcc ggcgccagaa	780
gctgcaggcg gaccaagtgt gttcctgttt ccacccaac ctaaggatac tctgatgatt	840
tctcgaactc ctgaggtcac ctgcgtggtc gtgagcgtgt cccacgagga cccagaagtc	900
aagttcaact ggtacgtgga tggggtcgaa gtgcataatg ccaaaaccaa gcccaggag	960
gaacagtaca actcaactta tcgcgtcgtg tctgtcctga ccgtgctgca ccaggactgg	1020
ctgaatggca aggagtacaa atgtaaggtc tcaaataagg ctctgcccg ccctatcgaa	1080
aaaactatct ctaaggcaaa aggacagcct cgcgaaccac aggtctacgt gctgccccct	1140
agcccgagc aactgactaa aatcaggtc tctctgctgt gtctgggtcaa aggattctac	1200
ccttccgaca tcgccgtgga gtgggaaagt aacggccagc ccgagaacaa ttacctgacc	1260
tggccccctg tgctggactc tgatgggagt ttctttctgt attcaaagct gacagtcgat	1320
aaaagccggt ggcagcaggg caatgtgttc agctgctccg tcatgcacga agcactgcac	1380
aaccattaca ctcagaagtc cctgtccctg tcacctggc	1419
<210> 62	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 62	
cagatcgtcc tgactcagag ccccgctatt atgtccgcaa gccctggaga gaaagtgact	60
atgacctgtt ccgcatctag ttccgtgtcc tacatgaact ggtatcagca gaaatctgga	120
acaagtcca agcgatggat ctacgacct tccaagctgg catctggagt gcctgccac	180
ttccgaggca gcggtcttgg gacaagtat tcaactgacta ttagecgcat ggaggccgaa	240
gatgccgcta catactattg ccagcagtg agtccaacc cattcacctt tggatgtggc	300

acaaagctgg agatcaat	318
<210> 63	
<211> 357	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 63	
caggtccagc tgcagcagtc cggagcagaa ctggctagac caggagccag tgtgaaaatg	60
tcatgcaagg ccagcggcta cacattcact cggtatacca tgcattgggt gaaacagaga	120
ccaggacagt gtcaggagt gatcggctac attaatccca gcagggggta cacaactac	180
aaccagaagt ttaaagacaa ggcaaccctg accaccgata agtctagttc aacagcttat	240
atgcagctga gtcacctgac ttcagaagac agcgtgtgt actattgcgc acgctactat	300
gacgatcact actccctgga ttattggggg cagggaacta ccctgaccgt gtctagt	357
<210> 64	
<211> 330	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 64	
gcgccagaag ctgcaggcgg accaagtgtg ttctgtttc cacccaaacc taaggatact	60
ctgatgattt ctcgaactcc tgaggtcacc tgcgtggtcg tgagcgtgtc ccacaggac	120
ccagaagtca agttcaactg gtacgtggat ggggtcgaag tgcataatgc caaaaccaag	180
cccagggagg aacagtacaa ctcaatttat cgcgtcgtgt ctgtcctgac cgtgctgcac	240
caggactggc tgaatggcaa ggagtacaaa tgtaaggtct caaataaggc tctgcccgcc	300
cctatcga aaactatctc taaggcaaaa	330
<210> 65	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	

<400> 65

ggacagcctc gcgaaccaca ggtctacgtg ctgcccccta gccgcgacga actgactaaa	60
aatcaggctct ctctgctgtg tctgggtcaaa ggattctacc cttccgacat cgccgtggag	120
tgggaaagta acggccagcc cgagaacaat tacctgacct ggccccctgt gctggactct	180
gatgggagtt tctttctgta ttcaaagctg acagtcgata aaagccggtg gcagcagggc	240
aatgtgttca gctgctccgt catgcacgaa gcaactgcaca accattacac tcagaagtcc	300
ctgtccctgt cacctggc	318

<210> 66

<211> 1449

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

gatattcagc tgacacagag ccccgcatcc ctggccgtga gcctgggaca gagagcaact	60
atttcctgca aagcctcaca gacgtggac tatgatggag acagctatct gaactggtac	120
cagcagatcc caggccagcc ccctaaactg ctgatctacg acgccagcaa tctgggtgcc	180
ggcatccac ccaggttcag tggatcaggc agcgggaccg attttacact gaacattcac	240
cctgtcgaga aggtggacgc cgctacctac cattgccagc agtccacaga ggacccttg	300
actttcggat gtggcaccaa actggaaatc aaggcgggg gaggtcagg aggaggagg	360
agcggaggag gaggcagcca ggtgcagctg cagcagagcg gagcagaact ggtccgacct	420
ggaagctccg tgaaaatttc ttgcaaggcc agtggctatg ctttttctag ttactggatg	480
aattgggtga agcagcgacc aggacagtgt ctggagtga tcgggcagat ttggcctggg	540
gatggagaca ccaactataa tggaaagtgc aaaggcaagg caactctgac cgccgacgaa	600
tcaagctcca cagcttatat gcagctgtct agtctggcta gtgaggattc agcagtgtac	660
ttttgcgccc ggagagaaac cacaactgtg ggcagatact attacgcaat ggactactgg	720
ggccagggga ccacagtcac cgtgtcaagc gcagccgagc ccaaatcttc tgataagaca	780
cacacttgcc ctccatgtcc ggccgagaa gctgcaggcg gaccttccgt gttcctgttt	840
ccccctaacc caaaggacac tctgatgac tctcgactc cagaggtcac ctgcgtggtc	900
gtgtccgtgt ctcacagga cccgaagtc aaattcaact ggtatgtgga cggggtcgaa	960
gtgcataatg ccaaaacaaa gcctaggag gaacagtata actctacata ccgcgtcgtg	1020

agtgctctga ctgtgctgca tcaggattgg ctgaatggca aggagtacaa atgtaaggtc 1080
tcaataaagg ctctgcccg ccctatcgaa aaaactatct ctaaagctaa aggccagcct 1140
cgcaaccac aggtctacgt gctgccccct agccgcgacg aactgactaa aaatcaggtc 1200
tctctgctgt gtcgtgtcaa aggattctac ccttccgaca tcgccgtgga gtgggaaagt 1260

aacggccagc ccgagaacaa ttacctgacc tggccccctg tgctggactc tgatgggagt 1320
ttctttctgt attcaaagct gacagtcgat aaaagccggt ggccagcagg caatgtgttc 1380
agctgtccg tcatgcacga agcactgcac aaccattaca ctcaagaagtc cctgtccctg 1440
tcacctggc 1449

<210> 67

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 67

gatattcagc tgacacagag ccccgcatcc ctggccgtga gcctgggaca gagagcaact 60

atttcctgca aagcctcaca gagcgtggac tatgatggag acagctatct gaactggtac 120
cagcagatcc caggccagcc ccctaaactg ctgatctacg acgccagcaa tctggtgtcc 180
ggcatccac ccaggttcag tggatcaggc agcgggaccg atttacact gaacattcac 240
cctgtcgaga aggtggacgc cgctacctac cattgccagc agtccacaga ggaccctgg 300
actttcggat gtggcaccaa actggaaatc aag 333

<210> 68

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 68

caggtgcagc tgcagcagag cggagcagaa ctggtccgac ctggaagctc cgtgaaaatt 60
tcttgcaagg ccagtggcta tgctttttct agttactgga tgaattgggt gaagcagcga 120
ccaggacagt gtctggagtg gatcgggcag atttggcctg gggatggaga caccaactat 180
aatggaaagt tcaaaggcaa ggcaactctg accgccgacg aatcaagctc cacagcttat 240

atgcagctgt ctagtctggc tagtgaggat tcagcagtggt acttttgcgc ccggagagaa 300
accacaactg tgggcagata ctattacgca atggactact ggggccaggg gaccacagtc 360
accgtgtcaa gc 372

<210> 69

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 69

gcgcagaaag ctgcaggcgg accttccgtg ttctgtttc cccctaaacc aaaggacact 60
ctgatgatct ctgcactcc agaggtcacc tgcgtggtcg tgcctgtgc tcacaggac 120
cccgaagtca aattcaactg gtatgtggac ggggtcgaag tgcataatgc caaaacaaag 180
cctagggagg aacagtataa ctctacatac cgcgtcgtga gtgtcctgac tgtgctgcat 240
caggattggc tgaatggcaa ggagtacaaa tgtaaggctt caaataaggc tctgcccgcc 300

cctatcgaaa aaactatctc taaagctaaa 330

<210> 70

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 70

ggccagcttc gcgaaccaca ggtctacgtg ctgcccccta gccgcgacga actgactaaa 60
aatcaggctt ctctgctgtg tctggcctaa ggattctacc cttccgacat cgccgtggag 120
tgggaaagta acggccagcc cgagaacaat tacctgacct ggccccctgt gctggactct 180
gatgggagtt tctttctgta ttcaaagctg acagtcgata aaagccggtg gcagcagggc 240

aatgtgttca gctgctccgt catgcacgaa gcaactgcaca accattacac tcagaagtcc 300

ctgtccctgt cacctggc 318

<210> 71

<211> 1452

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 71

gacattcagc tgacacagag tctgtcttca ctggcagtga gcctgggaca gcgagcaact	60
atctcctgca aagctagtca gtcagtggac tatgatggcg actcctatct gaactggtac	120
cagcagatcc cagggcagcc ccctaagctg ctgatctacg acgcctcaaa tctggtgagc	180
ggcatccac cagcattcag cggcagcggc tctgggactg attttacct gaacattcac	240
ccagtcgaga aggtggacgc cgctacctac cattgccagc agtctaccga ggacccttg	300
acattcggcg ggggaactaa actggaaatc aaggaggag gaggcagtgg cggaggaggg	360
tcaggaggag gaggaagcca ggtgcagctg cagcagagcg gagcagagct ggtcagacca	420
ggaagctccg tgaatttctc ctgtaaggca tctggctatg ctttttctag ttactggatg	480
aattgggtga agcagaggcc aggacagggc ctggaatgga tcgggcagat ttggcccggg	540
gatggagaca ctaactataa tggaaagtgc aaaggcaagg ctacactgac tgcagacgag	600
tcaagctcca ccgtttatat gcagctgtct agtctggcca gcgaggattc cgctgtctac	660
ttttgcgcac ggagagaaac cacaactgtg ggcaggtact attacgcaat ggactactgg	720
ggccagggga ccacagtcac cgtgtcaagc gcagccgaac ccaaatcctc tgataagacc	780
cacacatgcc ctccatgtcc agcacctgag ctgctgggag gaccaagcgt gttcctgttt	840
ccacctaaac ctaaggacac cctgatgac tctcggacac ccgaagtcac ttgtgtggtc	900
gtggatgtga gccacgagga cctgaagtc aaattcaact ggtacgtgga tggcgtcag	960
gtgcataatg ccaaaacaaa gcctagggag gaacagtata actccactta ccgcgtcgtg	1020
tctgtcctga ccgtgctgca tcaggactgg ctgaacggaa aggagtacaa atgcaagggtg	1080
agcaacaagg cctgccagc tcccatcgag aagaccattt ccaagctaa gggccagcct	1140
cgagaaccac aggtgtatc ataccaccc agccgggacg agctgaccaa aaaccagtc	1200
tcctgacat gtctggtgaa gggattttat ccttctgata ttgccgtgga gtgggaaagt	1260
aatggccagc cagaaaacaa ttacaagact acccctccag tgctggattc tgacgggagt	1320
ttcgactgg tcagtaaaact gacagtggat aagtcacggt ggcagcaggg aaacgtcttt	1380
agttgttcag tgatgcacga ggcctgcac aatcattaca ctgagaaaag cctgtccctg	1440
tctcccggca ag	1452

<210> 72

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 72

gacattcagc tgacacagag tctgtcttca ctggcagtga gcctgggaca gcgagcaact	60
atctcctgca aagctagtca gtcagtggac tatgatggcg actcctatct gaactggtac	120
cagcagatcc cagggcagcc ccctaagctg ctgatctacg acgcctcaaa tctggtgagc	180
ggcatccac cagcattcag cggcagcggc tctgggactg atttaccct gaacattcac	240

ccagtcgaga aggtggacgc cgctacctac cattgccagc agtctaccga ggaccctgg	300
acattcggcg ggggaactaa actggaaatc aag	333

<210> 73

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 73

caggtgcagc tgcagcagag cggagcagag ctggtcagac caggaagctc cgtgaaaatt	60
tctgtgaagg catctggcta tgccctttct agttactgga tgaattgggt gaagcagagg	120
ccaggacagg gcctggaatg gatcgggcag atttggcccg gggatggaga cactaactat	180

aatggaaagt tcaaaggcaa ggctacactg actgcagacg agtcaagctc caccgcttat	240
atgcagctgt ctagtctggc cagcaggat tccgctgtct acttttgcgc acggagagaa	300
accacaactg tgggcaggta ctattacgca atggactact ggggccaggg gaccacagtc	360
accgtgtcaa gc	372

<210> 74

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 74

gcacctgagc tgctgggagg accaagcgtg ttctgtttc cacctaaacc taaggacacc 60

ctgatgatct ctcggacacc cgaagtcact tgtgtggtcg tggatgtgag ccacgaggac 120

cctgaagtca aattcaactg gtacgtggat ggcgtcgagg tgcataatgc caaaacaaag 180

cctagggagg aacagtataa ctccacttac cgcgtcgtgt ctgtcctgac cgtgctgcat 240

caggactggc tgaacggaaa ggagtacaaa tgcaaggtga gcaacaaggc cctgccagct 300

cccatcgaga agaccatttc caagctaag 330

<210> 75

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 75

ggccagcctc gagaaccaca ggtgtatata taccaccca gccgggacga gctgacaaa 60

aaccaggtct cctgacatg tctggtgaag ggattttatc cttctgatat tgccgtggag 120

tgggaaagta atggccagcc agaaaacaat tacaagacta cccctccagt gctggattct 180

gacgggagtt tcgcactggt cagtaactg acagtggata agtcacggtg gcagcaggga 240

aacgtcttta gttgttcagt gatgcacgag gccctgcaca atcattacac tcagaaaagc 300

ctgtccctgt ctcccggc 318

<210> 76

<211> 1431

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 76

gatatatagc tgcagcagag cggagctgag ctggcacgac caggagccag tgtgaaaatg 60

tcatgcaaga ccagcggcta cacattcact cggtatacaa tgcactgggt gaagcagaga 120

ccaggacagg gactggaatg gatcggatat attaaccctt cccgaggcta caccaactat 180

aatcagaagt ttaaagacaa ggccactctg accacagata agagctcctc taccgtttac 240

atgcagctga gttcactgac aagtgaggac tcagctgtgt actattgcgc aaggtactat 300

gacgatcatt actgtctgga ttattgggga cagggcacta ccctgactgt cagctccgtg	360
gaaggaggga gcgagggtc cggaggatct ggccgggagtg gaggcgtgga cgatatccag	420
ctgacccagt ccccagcaat tatgtccgcc tctcccgcg agaaagtac catgacatgc	480
cgcgcttcta gttcagttag ctacatgaac tggatcagc agaaatcagg cactagcccc	540
aagagatgga tctacgacac ctccaaggtc gcatctgggg tgccttatag gttcagtggg	600
tcaggaagcg gcacctccta ctctctgaca attagctcca tggaggcaga agatgccgct	660
acctactatt gtcagcagtg gtctagtaat ccactgactt ttggggccgg aaccaaactg	720
gagctgaagg cagccgaacc caaatcaagc gacaagactc acacctgccc ccttgtcca	780
gcacccgaac tgctgggggg acctagcgtg ttctgtttc cacccaaacc aaaggataca	840
ctgatgatca gccggacacc tgaggctact tgctgggtcg tggacgtgag ccacgaggac	900
cccgaagtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtcgaag tgcataatgc taaaactaag	960
cctagggagg aacagtacaa tagtacatat agagtcgtgt cagtgtgac cgtcctgcat	1020
caggattggc tgaacgggaa ggagtacaaa tgcaagggtg ccaacaaggc cctgcctgct	1080
ccaatcgaga agacaatttc taaagccaag ggccagcccc gagaacctca ggtgtataca	1140
ctgcctccat cccgggacga gctgactaaa aaccaggctt ctctgctgtg tctggtgaag	1200
gggttctacc catctgatat tgctgtggag tgggaaagta atggacagcc cgagaacaat	1260
tatatgacct ggccccctgt cctggactcc gatggatctt tctttctgta cagcaactg	1320
acagtggaca agtcagatg gcagcagggc aacgtcttta gttgttcagt gatgcacgag	1380
gccctgcaca atcattacac ccagaaaagc ctgtccctgt ctcccgcaa g	1431
<210> 77	
<211> 357	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 77	
gatattaagc tgcagcagag cggagctgag ctggcacgac caggagccag tgtgaaaatg	60
tcatgcaaga ccagcggcta cacattcact cggtatacaa tgcactgggt gaagcagaga	120
ccaggacagg gactggaatg gatcggatat attaacctt cccgaggcta caccaactat	180
aatcagaagt ttaaagacaa ggccactctg accacagata agagctcctc taccgttac	240
atgcagctga gttcactgac aagtgaggac tcagctgtgt actattgcgc aaggtactat	300

gacgatcatt actgtctgga ttattgggga cagggcacta ccctgactgt cagctcc 357

<210> 78

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

gatatccagc tgaccacgac cccagcaatt atgtccgcct ctcccggcga gaaagtcacc	60
atgacatgcc gcgtttctag ttcagtgage tacatgaact ggtatcagca gaaatcaggc	120
actagcccca agagatggat ctacgacacc tccaaggctg catctggggt gccttatagg	180
ttcagtgggt caggaagcgg cacctcctac tctctgacaa ttagctccat ggaggcagaa	240
gatgccgcta cctactattg tcagcagtggt tctagtaac cactgacttt tggggccgga	300
accaaactgg agctgaag	318

<210> 79

<211> 330

<212> DNA

<213>

Artificial Sequence

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

<400> 79

gcacccgaac tgctgggggg acctagcgtg ttctgtttc cacccaaacc aaaggataca	60
ctgatgatca gccggacacc tgaggctact tgcgtggtcg tggacgtgag ccacgaggac	120
cccgaagtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtcgaag tgcataatgc taaaactaag	180
cctagggagg aacagtacaa tagtacatat agagtcgtgt cagtgtgac cgtcctgcat	240
caggattggc tgaacgggaa ggagtacaaa tgcaagggtg ccaacaaggc cctgcctgct	300
ccaatcgaga agacaatttc taaagccaag	330

<210> 80

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 80

ggccagcccc gagaacctca ggtgtatata ctgcctccat cccgggacga gctgactaaa	60
aaccaggctct ctctgctgtg tctgggaag gggttctacc catctgatat tgctgtggag	120
tgggaaagta atggacagcc cgagaacaat tatatgacct ggccccctgt cctggactcc	180
gatggatctt tctttctgta cagcaactg acagtggaca agtccagatg gcagcagggc	240
aacgtcttta gttgttcagt gatgcacgag gccctgcaca atcattacac ccagaaaagc	300

ctgtccctgt ctcccggc	318

<210> 81

<211> 1422

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 81

cagatcgtcc tgacacagag cccagcaatc atgtcagcca gccccggcga gaaagtcaca	60
atgacttgct cagcaagctc ctctgtgagc tacatgaact ggtatcagca gaaaagcgga	120
acctccccca agagatggat ctacgacaca tccaagctgg cttctggagt gcctgcacac	180
ttcaggggca gcggtcttgg gaccagtat tcaactgacaa tttccggcat ggaggctgaa	240

gatgccgcta cctactatig ccagcagtgg agttcaaacc cattcacttt tggatctggc	300
accaagctgg aaattaatgg cggaggaggc tccggaggag gagggtctgg aggaggagga	360
agtcaggctc agctgcagca gtccggagct gagctggcac gaccaggagc aagtgtaaa	420
atgtcctgta aggccagcgg ctacaccttc acacgggtata ccatgcattg ggtgaaacag	480
agacccgggc agggactgga atggatcggg tacattaatc ctagccgagg atacacaaac	540
tacaaccaga agtttaaaga caaggtact ctgaccacag ataagagctc ctctaccgca	600
tatatgcagc tgagttcact gacatctgag gacagtgcg tgtactatig cgctaggtac	660

tatgacgac actactgtct ggattattgg ggccagggga ctacctgac cgtgagctcc	720
gcagccgaac ctaaatctag tgacaagact catacctgcc ccccttgtcc agcaccagag	780
ctgctgggag gaccttcctg gttcctgttt ccacccaaac caaaggatac tctgatgac	840
tcccggacac ctgaagtcac ttgcgtggtc gtggacgtgt ctcacagga ccccgaagtc	900
aagtttaact ggtacgtgga cggcgtcgag gtgcataatg ccaaaaccaa gcccaggag	960
gaacagtaca actccacata tcgcgtcgtg tctgtcctga ctgtgctgca ccaggattgg	1020

ctgaacggca aggagtacaa atgcaagggtg agcaacaagg ccctgcctgc tccaatcgag 1080

aagacaatta gcaaagccaa ggggcagccc cgagaacctc aggtgtacac tctgcctcca 1140
tctcgggacg agctgaccaa aaaccaggtc agtctgctgt gtctggtgaa gggcttctat 1200
ccaagcgata ttgctgtgga gtgggaatcc aatgggcagc ccgaaaacaa ttacatgaca 1260
tggcccccctg tcctggactc agatgggagc ttctttctgt atagttaaact gactgtggac 1320
aagtcacggt ggcagcaggg aaacgtcttt agctgttccg tgatgcatga ggccttcgac 1380
aatcattaca cccagaaaac tctgagtctg tcacccggca ag 1422

<210> 82

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 82

cagatcgctc tgacacagag cccagcaatc atgtcagcca gccccggcga gaaagtcaca 60
atgacttgct cagcaagctc ctctgtgagc tacatgaact ggtatcagca gaaaagcgga 120
acctcccca agagatggat ctacgacaca tccaagctgg cttctggagt gcctgcacac 180
ttcaggggca gcggtcttgg gaccagttat tctactgaaa ttccggcat ggaggctgaa 240
gatgccgcta cctactattg ccagcagtggt agttcaaacc cattcacttt tggatctggc 300
accaagctgg aaattaat 318

<210> 83

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 83

caggtccagc tgcagcagtc cggagctgag ctggcagcac caggagcaag tgtgaaaatg 60
tcctgtaagg ccagcggcta caccttcaca cggtatacca tgcatgggt gaaacagaga 120
cccgggcagg gactggaatg gatcgggtac attaatccta gccgaggata cacaactac 180
aaccagaagt ttaaagacaa ggctactctg accacagata agagctcctc taccgcatat 240

atgcagctga gttcactgac atctgaggac agtgccgtgt actattgcgc taggtactat 300

gacgatcact actgtctgga ttattggggc caggggacta ccctgaccgt gagctcc 357

<210> 84

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 84

gcaccagagc tgctgggagg accttccgtg ttctgtttc cacccaaacc aaaggatact 60

ctgatgatct cccggacacc tgaagtcact tgcgtggtcg tggacgtgtc tcacgaggac 120

cccgaagtca agtttaactg gtacgtggac ggcgtcgagg tgcataatgc caaaaccaag 180

cccagggagg aacagtacaa ctccacatat cgcgtcgtgt ctgtcctgac tgtgctgcac 240

caggattggc tgaacggcaa ggagtacaaa tgcaaggtga gcaacaaggc cctgcctgct 300

ccaatcgaga agacaattag caaagccaag 330

<210> 85

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 85

gggcagcccc gagaacctca ggtgtacact ctgcctccat ctggggacga gctgacaaaa 60

aaccaggtea gtctgtgtgt tctgggaag ggcttctatc caagcgatat tgctgtggag 120

tgggaatcca atgggcagcc cgaaaacaat tacatgacat ggccccctgt cctggactca 180

gatgggagct tctttctgta tagtaaacgt actgtggaca agtcacggtg gcagcaggga 240

aacgtcttta gctgttccgt gatgcatgag gccctgcaca atcattacac ccagaaatct 300

ctgagtctgt caccggc 318

<210> 86

<211> 1452

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 86

gatattcagc tgacacagag tcttgcttca ctggcagtga gcctgggaca gcgagcaact	60
atctcctgca aagctagtca gtcagtggac tatgatggcg actcctatct gaactggtac	120
cagcagatcc cagggcagcc ccctaagctg ctgatctacg acgcctcaaa tctggtgagc	180
ggcatccac cacgattcag cggcagcggc tctgggactg attttacct gaacattcac	240
ccagtcgaga aggtggacgc cgctacctac cattgccagc agtctaccga ggaccctgg	300
acattcggcg ggggaactaa actggaaatc aaggaggag gaggcagtgg cggaggagg	360
tcaggaggag gaggaagcca ggtgcagctg cagcagagcg gagcagagct ggtcagacca	420
ggaagctccg tgaatatttc ctgtaaggca tctggctatg ccttttctag ttactggatg	480
aattgggtga agcagaggcc aggacagggc ctggaatgga tcgggcagat ttggcccggg	540
gatggagaca ccaactataa tggaaagtgc aaaggcaagg ctacactgac tgcagacgag	600
tcaagctcca cagcttatat gcagctgtct agtctggcca gcgaggattc cgctgtgtac	660
ttttgcgcac ggagagaaac cacaactgtg ggcaggtact attacgcaat ggactactgg	720
ggccaggggg ccacagtcac cgtgtcaagc gcagccgaac ccaaatcctc tgataagacc	780
cacacatgcc ctccatgtcc agcacctgag ctgctgggag gaccaagcgt gttcctgttt	840
ccacctaacc ctaaggacac actgatgatc tctcggacac ccgaagtcac ttgtgtggtc	900
gtggatgtga gccacgagga ccctgaagtc aaattcaact ggtacgtgga tggcgtcgag	960
gtgcataatg ccaaaactaa gcctagggag gaacagtata actccactta ccgcgtcgtg	1020
tctgtcctga ccgtgctgca tcaggactgg ctgaacggaa aggagtacaa atgcaagggtg	1080
agcaacaagg ccctgccagc tcccatcgag aagacaattt ccaaagctaa gggccagcct	1140
cgagaaccac aggtctatgt gtaccaccc agccgggacg agctgaccaa aaaccaggtc	1200
tccttgacat gtctggtgaa gggattttat ccttctgata ttgccgtgga gtgggaaagt	1260
aatggccagc cagaaaacaa ttacaagact acccctccag tgctggattc tgacgggagt	1320
ttcgcactgg tcagtaaact gactgtggat aagtcacggt ggcagcaggg aaacgtcttt	1380
agttgttcag tgatgcacga ggccctgcac aatcattaca ccagaaaag cctgtccctg	1440
tctcccggca ag	1452

<210> 87

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 87

gatattcagc tgacacagag tcctgcttca ctggcagtga gcctgggaca gcgagcaact	60
atctcctgca aagctagtca gtcagtggac tatgatggcg actcctatct gaactggtac	120
cagcagatcc cagggcagcc ccctaagctg ctgatctacg acgcctcaaa tctggtgagc	180

ggcatccac cagattcag cggcagcggc tctgggactg atttaccct gaacattcac	240
ccagtcgaga aggtggacgc cgctacctac cattgccagc agtctaccga ggacccttg	300
acattcggcg ggggaactaa actggaaatc aag	333

<210> 88

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 88

caggtgcagc tgcagcagag cggagcagag ctggtcagac caggaagctc cgtgaaaatt	60
tcctgtaagg catctggcta tgccttttct agttactgga tgaattgggt gaagcagagg	120

ccaggacagg gcctggaatg gatcgggcag atttgcccgc gggatggaga caccaactat	180
aatggaaagt tcaaaggcaa ggctacactg actgcagacg agtcaagctc cacagcttat	240
atgcagctgt ctagtctggc cagcgaggat tccgctgtgt acttttgcgc acggagagaa	300
accacaactg tgggcaggta ctattacga atggactact ggggccaggg gaccacagtc	360
accgtgtcaa gc	372

<210> 89

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 89

gcacctgagc tgctgggagg accaagcgtg ttctgtttc cacctaaacc taaggacaca	60

ctgatgatct ctcggacacc cgaagtcact tgtgtggtcg tggatgtgag ccacgaggac 120
cctgaagtca aattcaactg gtacgtggat ggcgctcgagg tgcataatgc caaaactaag 180
cctagggagg aacagtataa ctccacttac cgcgtcgtgt ctgtcctgac cgtgctgcat 240
caggactggc tgaacggaaa ggagtacaaa tgcaaggatga gcaacaaggc cctgccagct 300
cccatcgaga agacaatttc caagctaag 330

<210> 90

<211> 318

<212> DNA

<213>

Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 90

ggccagcctc gagaaccaca ggtctatgtg taccaccca gccgggacga gctgacaaa 60
aaccaggtct ccctgacatg tctggtgaag ggattttatc cttctgatat tgccgtggag 120
tgggaaagta atgccagcc agaaaacaat tacaagacta cccctccagt gctggattct 180
gacgggagtt tcgactggt cagtaaactg actgtggata agtcacggtg gcagcaggga 240
aacgtcttta gttgttcagt gatgcacgag gccctgcaca atcattacac ccagaaaagc 300
ctgtccctgt ctcccggc 318

<210> 91

<211> 639

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 91

cagattgtcc tgtctcagag tcccgtatc ctgtcagcaa gccctgggga gaaggtgacc 60
atgacatgcc gagccagctc ctctgtcagc tacatccact ggttcagca gaagccaggc 120
agttcaccta aaccatggat ctacgccaca tctaacctgg ctagtggagt gccgtccgg 180
ttttccggct ctgggagtgg aacatcatac agcctgacta tttccagagt ggaggccgaa 240
gacgccgcta cctactattg ccagcagtgg acctctaac cccctacatt cggcggggga 300

actaagctgg agatcaaaag gactgtggca gccccttctg tcttcatttt tccaccagc 360

gacgaacagc tgaaatcagg aaccgcttcc gtggtctgtc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgcgaggcaa aggtgcagtg gaaagtcgat aacgccctgc agtccggcaa ttctcaggag 480
 agtgtgaccg aacaggactc aaaggatagc acatattccc tgagctccac tctgaccctg 540
 tccaaagctg attacgaaaa gcataaagtg tatgcatgtg aggtcaccca ccaggggctg 600
 agtagtcccg tcacaaagag tttcaataga ggagagtgt 639

<210> 92

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 92

cagattgtcc tgtctcagag tcccgtatc ctgtcagcaa gccctgggga gaagtgacc 60
 atgacatgcc gagccagctc ctctgtcagc tacatccact ggttcagca gaagccaggc 120
 agttcaccta aaccatggat ctacgccaca tctaacctgg ctagtggagt gcccgtccgg 180
 ttttccggct ctgggagtgg aacatcatac agcctgacta tttccagagt ggaggccgaa 240
 gacgccgcta cctactattg ccagcagtgg acctctaata cccctacatt cggcggggga 300
 actaagctgg agatcaaa 318

<210> 93

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 93

aggactgtgg cagcccttc tgtcttcatt tttccacca gtgacgaaca gctgaaatca 60
 ggaaccgctt ccgtggtctg tctgctgaac aacttctacc cccgcgaggc aaaggtgcag 120
 tggaaagtgc ataacgcctt gcagtccggc aattctcagg agagtgtgac cgaacaggac 180
 tcaaaggata gcacatatc cctgagctcc actctgaccc tgtccaaagc tgattacgaa 240
 aagcataaag tgtatgcatg tgaggtcacc caccaggggc tgagtagtcc cgtcacaag 300

agtttcaata gaggagagtg t 321

<210> 94

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 94

caggtccagc tgcagcagcc cggagctgaa ctggtcaaac ctggcgcac cgtgaaaatg	60
tcttgcaagg ctatgggcta cacattcact tcctataaca tgcactgggt gaagcagaca	120
ccaggacgag gactggagtg gatcgagca atctaccctg gaaacggcga cacttcttat	180
aatcagaagt ttaaaggcaa ggccaccctg acagctgata agagctcttc taccgcctac	240
atgcagctga gttcactgac aagtgaagac tcagcagtggt actattgcgc cagaagcacc	300
tactatggcg gggattggta cttcaacgtg tggggggcag gaaccacagt caccgtgagc	360
gccgcttcca caaaaggacc aagcgtgttt cactggcac caagctcca gtcaaccagc	420
ggaggaacag cagccctggg atgtctgtg aaggactact tcccagagcc cgtcacctg	480
tcttgaaca gtggcgccct gacaagcggg gtccatactt tcccgtgt gctgcagtct	540
agtggcctgt acagcctgtc aagcgtgtc accgtccctt cctctagtct ggggactcag	600
acctatatct gcaacgtgaa tcacaaacct tctaatacaa aggtcgacaa gaaagtggaa	660
ccaaaaagtt gtgataagac acatacttgc ccaccttgtc ctgcaccaga gctgctggga	720
ggaccatccg tgttctgtt tccacccaaa ccaaggaca ctctgatgat tagccggact	780
cctgaagtca cctgcgtggt cgtggacgtg agccacgagg accccgaagt caaattcaac	840
tggtagctgg atggcgtcga ggtgcataat gccaaaacaa agccccggga ggaacagtac	900
aactcaacat atagagtctg gagcgtcctg actgtgctgc accaggactg gctgaacggc	960
aaggagtata aatgcaaggt gtccaacaag gccctgcccg cacctatcga gaagactatt	1020
tctaaagcca agggccagcc tagggaacca caggtgtacg tgtgcctcc aagccgcgac	1080
gagctgacta aaaaccaggt ctccctgtctg tgtctggtga aggggttcta tccaagtgat	1140
atcgctgtgg agtgggaatc aaatggacag cccgagaaca attacctgac ttggccccct	1200
gtgctggact cagatgggag cttctttctg tattccaaac tgaccgtgga taagtctcgg	1260
tggcagcagg gaaatgtctt ttctgttct gtgatgcacg aagcactgca caatcactac	1320
accagaagt ccctgagcct gtcacccggc aaa	1353

<210> 95

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 95

caggtccagc tgcagcagcc cggagctgaa ctggtcaaac ctggcgcac cgtgaaaatg	60
tcttgcaagg ctagtggcta cacattcact tcctataaca tgcactgggt gaagcagaca	120
ccaggacgag gactggagtg gatcggagca atctaccctg gaaacggcga cacttcttat	180
aatcagaagt ttaaaggcaa ggccaccctg acagctgata agagctctc taccgcctac	240
atgcagctga gttcactgac aagtgaagac tcagcagtgt actattgcgc cagaagcacc	300
tactatggcg gggattggta cttcaacgtg tggggggcag gaaccacagt caccgtgagc	360
gcc	363

<210> 96

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

gcttcacaa aaggaccaag cgtgtttcca ctggcaccaa gctccaagtc aaccagcgga	60
ggaacagcag ccctgggatg tctgggaag gactacttcc cagagcccg caccgtgtct	120
tggaaacagt ggcacctgac aagcggggtc catacttttc ccgctgtgct gcagtctagt	180
ggcctgtaca gcctgtcaag cgtggtcacc gtccttctc ctagtctggg gactcagacc	240
tatatctgca acgtgaatca caaaccttct aatacaaagg tcgacaagaa agtg	294

<210> 97

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

gcaccagagc tgctgggagg accatccgtg ttctgtttc cacccaaacc caaggacact	60
ctgatgatta gccggactcc tgaagtcacc tgcgtggtcg tggacgtgag ccacgaggac	120
cccgaagtca aattcaactg gtacgtggat ggcgtcgagg tgcataatgc caaaacaag	180

ccccgggagg aacagtacaa ctcaacatat agagtcgtga gcgtcctgac tgtgctgcac	240
caggactggc tgaacggcaa ggagtataaa tgcaagggtg ccaacaaggc cctgcccgca	300
cctatcgaga agactatttc taaagccaag	330
<210> 98	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 98	
ggccagccta gggaaccaca ggtgtacgtg ctgcctcaa gccgcgacga gctgactaaa	60
aaccaggctc ccctgctgtg tctggtgaag gggttctatc caagtgatat cgctgtggag	120
tgggaatcaa atggacagcc cgagaacaat tacctgactt ggccccctgt gctggactca	180
gatgggagct tctttctgta ttccaaactg accgtggata agtctcggtg gcagcaggga	240
aatgtctttt cctgttctgt gatgcacgaa gcactgcaca atcactacac ccagaagtcc	300
ctgagcctgt caccgggc	318
<210> 99	
<211> 1344	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 99	
caggtccagc tgggtccagtc cggaggagga gtggtccagc caggacggtc actgagactg	60
agctgcaagg cttccgggta cactttcacc cgatatacca tgcactgggt gcggcaggca	120
ccagggaaaag gactggaatg gatcgggtac attaacccta gcaggggata caaaaactat	180
aatcagaagg tgaaagacag gttcactatc tctcgcgata acagtaagaa taccgccttt	240
ctgcagatgg acagcctgcg ccccgaggat acaggcgtgt atttctgcgc tcgatactat	300
gacgatcact actgtctgga ctattggggc caggggactc cagtcaccgt gagtccgca	360
tcaactaagg gaccacgct gtttccactg gccccctcta gtaaatcac atctggagga	420
actgcagctc tgggatgcct ggtgaaggat tacttcccag agcccgtcac cgtgagctgg	480
aactccggag ccctgacttc cggcgtecat acctttcccg ctgtgctgca gtcaagcggg	540

ctgtactctc tgtcctctgt ggtcacagtg cctagttcaa gcctgggaac acagacttat 600

atctgcaacg tgaatcacia gcctagcaat actaaagtcg acaagaaagt ggaaccaaag 660

agctgtgata aaaccatac atgccccctt tgtcctgcac cagaggcagc aggaggacca 720

agcgtgttcc tgtttccacc caagcctaaa gacaccctga tgattagccg gaccctgaa 780

gtgacatgtg tggtcgtgag tgtgtcacac gaggaccag aagicaagtt caactggtac 840

gtggatggcg tcgaggtgca taatccaag acaaaccta gagaggaaca gtacaattcc 900

acctataggg tcgtgtctgt cctgacagtg ctgcaccagg attggctgaa cgggaaagag 960

tataagtga aaggttcaa taaggctctg cccgcaccta tcgagaaaac catttctaag 1020

gctaaaggcc agcctagga accacagtc tacgtgtatc ctccatctcg cgacgagctg 1080

acaaagaacc aggtcagctt gacttgtctg gtgaaaggat tttaccaag cgatattgcc 1140

gtggagtggg aatccaatgg ccagcccga aacaattata agaccacacc ccctgtgctg 1200

gactctgatg gcagtttgcg actggtcagt aagctgactg tggacaaatc aagatggcag 1260

caggggaacg tctttagctg ttccgtgatg catgaggccc tgcacaatca ttacaccag 1320

aagtctctga gtctgtcacc cggc 1344

<210> 100

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 100

caggtccagc tggtcagtc cggaggagga gtggtccagc caggacggtc actgagactg 60

agctgcaagg cttccgggta cactttcacc cgatatacca tgcactgggt gcggcaggca 120

ccagggaaag gactggaatg gatcgggtac attaacccta gcaggggata cacaactat 180

aatcagaagg tgaaagacag gttcactatc tctcgcgata acagtaagaa taccgccttt 240

ctgcagatgg acagcctcgc ccccaggat acaggcgtgt atttctgcgc tcgatactat 300

gacgatcact actgtctgga ctattggggc caggggactc cagtcaccgt gagtcc 357

<210> 101

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 101

gcatcaacta agggacccag cgtgtttcca ctggccccct ctagtaaac cacaatctgga	60
ggaactgcag ctctgggatg cctggatgaag gattacttcc cagagcccg caccgtgagc	120
tggaactccg gagccctgac ttccggcgtc catacctttc ccgctgtgct gcagtcaagc	180
gggctgtact ctctgtcttc tgtggtcaca gtgcctagtt caagcctggg aacacagact	240
tatatctgca acgtgaatca caagcctagc aatactaaag tcgacaagaa agtg	294

<210> 102

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 102

gcaccagagg cagcaggagg accaagcgtg ttctgtttc cacccaagcc taaagacacc	60
ctgatgatta gccggacccc tgaagtgaac tgtgtggtcg tgagtgtgtc acacaggagc	120
ccagaagtca agttcaactg gtacgtggat ggctgtcagg tgcataatgc caagacaaaa	180
cctagagagg aacagtacaa ttccacctat agggctcgtg ctgtcctgac agtgcctgcac	240
caggattggc tgaacgggaa agagtataag tgcaaagtgt ccaataaggc tctgcccgc	300

cctatcgaga aaaccatttc taaggctaaa	330

<210> 103

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 103

ggccagccta gggaaccaca ggtctacgtg taccctccat ctgcgcagca gctgacaaag	60
aaccaggtca gtctgacttg tctggatgaa ggattttacc caagcgatat tgccgtggag	120
tgggaatcca atggccagcc cgaatacaat tataagacca caccctctgt gctggactct	180
gatggcagtt tcgactggg cagtaagctg actgtggaca aatcaagatg gcagcagggg	240

aacgtcttta gctgttcctg gatgcatgag gccctgcaca atcattacac ccagaagtct	300
ctgagtctgt caccgggc	318
<210> 104	
<211> 1434	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 104	
gaagtccagc tggtcgagag cggaggagga ctggtgcagc caggacggtc cctgagactg	60
tcttgcgcgc ctagtgggtt cacctttaac gactatgcca tgcactgggt ccgacaggct	120
ccaggaaagg gactggaatg ggtgtctacc atcagttgga atagtggatc aattggctat	180
gctgactccg tgaaaggcag gttcacaatc tcacgcgata acgcaaagaa aagcctgtac	240
ctgcagatga acagcctcgc cgccgaggac acagctctgt actattgcgc caaggatatt	300
cagtacggga actactatta cggaatggac gtgtgggggc aggggaaccac agtcactgtg	360
agctccggcg ggggaggctc aggaggagga gggagcggag gaggaggcag cgaaatcgtg	420
ctgactcaga gccctgaac cctgagcctg tcccaggag agcgagctac actgagctgt	480
cgggcatctc agagtgtgtc tagttatctg gcatggtacc agcagaagcc agggcaggcc	540
cccagactgc tgatctacga tgcattcaac agagccactg gcatccccgc aaggtttctc	600
ggcagcgggt ccggaaccga ctttactctg accatctcaa gcctggagcc cgaagatttc	660
gctgtgtatt actgccagca gaggtctaata tggcctatca catttggcca ggggactcgc	720
ctggagatta aggcagccga accaaaagtc tctgacaaaa cacacacttg cccccctgt	780
ccagcaccag aactgctggg aggaccaagc gtgttcctgt ttccaccaa gcctaaagat	840
accctgatga ttagtaggac ccctgaggtc acatgtgtgg tcgtggacgt gagccacgag	900
gaccccgaa gcaagtttaa ctggtacgtg gacggcgtcg aagtgcataa tgccaagaca	960
aaaccccgcg aggaacagta taattctacc taccgagtcg tgagtgtcct gacagtgtctg	1020
catcaggatt ggctgaacgg aaaagagtac aagtgcacaa tgtccaataa ggctctgcct	1080
gcaccaatcg agaaaactat ttctaaggca aaagggcagc cccgggaacc tcaggtctat	1140
gtgtctgctc catccagaga cgagctgacc aagaaccagg tctctctgct gtgtctggtg	1200
aaaggattct acccatcaga tatcgtgtg gagtgggaaa gcaatggcca gcccgagaac	1260
aattatctga catggcccc tgtgctggac tcagatggca gcttctttct gtactctaag	1320
ctgactgtgg ataaaagtcg gtggcagcag gggaacgtct tttctttag tgtgatgcat	1380

gaggccctgc acaatcatta caccagaag tctactgagcc tgtcccctgg caaa 1434

<210> 105

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 105

gaagtcacgc tggtcgagag cggaggagga ctggtgcagc caggacggc cctgagactg	60
tcttgcgccg ctagtgggtt cacctttaac gactatgcc tgcactgggt ccgacaggct	120
ccaggaaagg gactggaatg ggtgtctacc atcagttgga atagtggatc aattggctat	180
gctgactccg tgaaaggcag gttcacaatc tcacgcgata acgcaaagaa aagcctgtac	240
ctgcagatga acagcctgcg cgccgaggac acagctctgt actattgcgc caaggatatt	300

cagtacggga actactatta cggaatggac gtgtgggggc aggaaccac agtcactgtg	360
agctcc	366

<210> 106

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 106

gaaatcgtgc tgactcagag ccctgcaacc ctgagcctgt cccagagga gcgagctaca	60
ctgagctgtc gggcatctca gactgtgtct agttatctgg catggtacca gcagaagcca	120
gggcaggccc ccagactgct gatctacgat gcatccaaca gagccactgg catccccgca	180
aggttctcag gcagcgggtc cggaaccgac ttactctga ccactcaag cctggagccc	240
gaagatttcg ctgtgtatta ctgccagcag aggtctaatt ggcctatcac atttggccag	300
gggactcgcc tggagattaa g	321

<210> 107

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 107

gcaccagaac tgctgggagg accaagcgtg ttctgtttc cacccaagcc taaagatacc 60

ctgatgatta gtaggacccc tgaggtcaca tgtgtggtcg tggacgtgag ccacgaggac 120

cccgaagtca agtttaactg gtacgtggac ggcgtcgaag tgcataatgc caagacaaaa 180

ccccgcgagg aacagtataa ttctacctac cgagtcgtga gtgtcctgac agtgcctgcat 240

caggattggc tgaacggaaa agagtacaag tgcaaagtgt ccaataaggc tctgcctgca 300

ccaatcgaga aaactatttc taaggcaaaa 330

<210> 108

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 108

gggcagcccc gggaacctca ggtctatgtg ctgcctccat ccagagacga gctgaccaag 60

aaccaggtct ctctgctgtg tctggtgaaa ggattctacc catcagatat cgctgtggag 120

tgggaaagca atggccagcc cgagaacaat tatctgacat ggccccctgt gctggactca 180

gatggcagct tctttctgta ctctaagctg actgtggata aaagtcggtg gcagcagggg 240

aacgtctttt cttgtagtgt gatgcatgag gcctgcaca atcattacac ccagaagtca 300

ctgagcctgt cccctggc 318

<210> 109

<211> 1452

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 109

gatattcagc tgaccagag tctgcatca ctggctgtga gcctgggaca gcgagcaaca 60

atctcctgca aagccagtca gtcagtggac tatgatggcg actcctatct gaactggtac 120

cagcagatcc cagggcagcc ccctaagctg ctgatctacg acgtttcaaa tctggtgagc 180

ggcatccac cacgattcag cggcagcggc tctggaaccg attttacact gaacattcac	240
ccagtcgaga aggtggacgc cgctacctac cattgccagc agtctacaga ggacccttg	300
actttcggcg ggggaaccaa actggaaatc aaggaggag gaggcagtgg cggaggagg	360
tcaggaggag gaggaagcca ggtgcagctg cagcagagcg gagcagagct ggtcagacca	420
ggaagctccg tgaaaatttc ctgtaaggct tctggctatg cattttctag ttactggatg	480
aattgggtga agcagaggcc aggacagggc ctggaatgga tcgggcagat ttggcccg	540
gatggagaca caaactataa tggaaagttc aaaggcaagg cactctgac cgctgacgag	600
tcaagctcca ctgcttatat gcagctgtct agtctggcaa gcgaggattc cgccgtctac	660
ttttgcgtc ggagagaaac cacaactgtg ggcagggtact attacgcaat ggactactgg	720
ggccagggga ccacagtcac cgtgtcaagc gcagccgaac ccaaatctc tgataagaca	780
cacacttgcc ctccatgtcc agcacctgag gctgcaggag gaccaagcgt gttcctgttt	840
ccccctaacc ctaaggacac tctgatgac tctcggactc ccgaagtcac ctgtgtggtc	900
gtgagcgtga gccacagga ccctgaagtc aaattcaact ggtacgtgga tggcgtcgag	960
gtgcataatg ccaaaacaaa gcctaggag gaacagtata actccacata ccgctcgtg	1020
tctgtcctga ctgtgtgca tcaggactgg ctgaacggaa aggagtacaa atgcaagtg	1080
agcaacaagg cactgccagc ccccatcgag aagaccattt ccaaagccaa gggccagcct	1140
cgagaaccac aggtctatgt gctgccacc agccgggacg agctgacaaa aaaccaggtc	1200
tcctgtgtgt gtctggtgaa gggattctac cttctgata ttgtgtgga gtgggaaagt	1260
aatggccagc cagaaaacaa ttatctgact tggcctccag tgctggattc tgacgggagt	1320
ttctttctgt acagtaaact gaccgtggat aagtcacgtt ggcagcaggg aaactcttt	1380
agttgttcag tgatgcacga ggccctgcac aatcattaca ccagaaaag cctgtccctg	1440
tctcccgca ag	1452
<210> 110	
<211> 333	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 110	
gatattcagc tgaccagag tcctgcatca ctggctgtga gcctgggaca gcagcaaca	60
atctcctgca aagccagtca gtcagtggac tatgatggcg actcctatct gaactgttac	120

cagcagatcc cagggcagcc ccctaagctg ctgatctacg acgcttcaaa tctggtgagc 180
ggcatccac cagattcag cggcagcggc tctggaaccg atttacact gaacattcac 240
ccagtcgaga aggtggacgc cgctacctac cattgccagc agtctacaga ggaccctgg 300
actttcggcg ggggaaccaa actggaaatc aag 333

<210> 111

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

caggtgcagc tgcagcagag cggagcagag ctggtcagac caggaagctc cgtgaaaatt 60
tcctgtaagg cttctggcta tgcattttct agttactgga tgaattgggt gaagcagagg 120
ccaggacagg gcctggaatg gatcgggcag atttggcccg gggatggaga caaaaactat 180
aatggaaagt tcaaaggcaa ggccactctg accgctgacg agtcaagctc cactgcttat 240
atgcagctgt ctagtctggc aagcgaggat tccgccgtct acttttgcgc tcggagagaa 300
accacaactg tgggcaggta ctattacga atggactact ggggccaggg gaccacagtc 360
accgtgtcaa gc 372

<210> 112

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

gcacctgagg ctgcaggagg accaagcgtg ttctgtttc ccctaaacc taaggacact 60
ctgatgatct ctgggactcc cgaagtcacc tgtgtggtcg tgagcgtgag ccacgaggac 120
cctgaagtca aattcaactg gtacgtggat ggcgtcgagg tgcataatgc caaaacaag 180
cctagggagg aacagtataa ctccacatac cgcgtcgtgt ctgtcctgac tgtgctgcat 240
caggactggc tgaacggaaa ggagtacaaa tgcaaggtga gcaacaaggc actgccagcc 300

cccatcgaga agaccatttc caagccaag 330

<210> 113

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 113

ggccagcctc gagaaccaca ggtctatgtg ctgccacca gccgggacga gctgacaaaa	60
aaccaggtct cctgctgtg tctgggaag ggattctacc cttctgatat tgctgtggag	120
tgggaaagta atggccagcc agaaaacaat tatctgactt ggctccagt gctggattct	180
gacgggagtt tctttctgta cagtaactg accgtggata agtcacggtg gcagcaggga	240
aacgtcttta gttgttcagt gatgcacgag gccctgcaca atcattacac ccagaaaagc	300
ctgtccctgt ctcccggc	318

<210> 114

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 114

caggtccagc tgcagcagtc cggagccgaa ctggtcagac ccggcagctc cgtgaaaaac	60
agctgcaagg cctccggcta tgctttctct agttactgga tgaactgggt gaagcagagg	120
cctgggcagg gactggaatg gatcgggcag atttggccag gcgacgggga taaaaactat	180
aatgggaagt tcaaaggaaa ggcaacactg actgccgacg agtcaagctc cactgcttat	240
atgcagctgt ctagtctggc ttcagaggat agcgcagtg acttttgcgc ccgagagaga	300
accacaactg tgggccgcta ctattacga atggactatt ggggacaggg caccacagtc	360
acagtgtcaa ggcctctac taaagggcct agtgtgttc cactggctcc ctctcttaag	420
agcacatccg gaggaactgc agctctggga tgtctgggta aggattactt cccagagccc	480
gtcacagtgt cctggaactc tggcgctctg actagcgggg tccacacctt tctgcagtg	540
ctgcagagtt caggcctgta tagcctgagc tccgtggtca ccgtgccatc tagttcactg	600
gggaccaga catacatctg caactgaaat cacaaccaa gcaatacaa ggtcgacaag	660
aaagtggaac ccaaaagctg tgataagact catacctgcc ccccttgtcc tgcaccagag	720
gcagcaggag gaccaagcgt gttctgttt ccaccaaac ctaaggacac actgatgatt	780

tcccgaacc cagaagtac atgcgtggc gtgtctgtga gtcacagga cccgaagtc 840
aaattcaact ggtacgtgga tggggtcgag gtgcataatg ccaaaaccaa gcccagggag 900
gaacagtata attcaactta ccgctcgtg agcgtcctga ccgtgctgca ccaggattgg 960
ctgaacggaa aggagtacaa atgcaagggt tccaacaagg ctctgccgc acctatcgag 1020

aagaccattt ctaaagctaa gggccagcct cgagaaccac aggtctatgt gtaccctcca 1080
tcccgggacg agctgaccaa aaaccaggtc tctctgacat gtctgggtgaa ggggttttat 1140
cccagtata ttgccgtgga gtgggaaagc aatggacagc ctgaaaacaa ttacaagact 1200
acccccctg tgcggacag tgatggatca ttcgactgg tctccaaact gactgtggac 1260
aagtctaggt ggcagcagg caacgtcttt tcatgtagcg tgatgcatga ggccctgcac 1320
aatcattaca cccagaagtc cctgtctctg agtcccggc 1359

<210> 115

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

caggtccagc tgcagcagtc cggagccgaa ctggtcagac ccggcagctc cgtgaaaatc 60
agctgcaagg cctccggcta tgctttctct agttactgga tgaactgggt gaagcagagg 120
cctgggcagg gactggaatg gatcgggcag atttggccag ggcacgggga taaaaactat 180
aatgggaagt tcaaaggaaa ggcaacactg actgccgacg agtcaagctc cactgcttat 240
atgcagctgt ctagtctggc ttcagaggat agcgcagtgt acttttgccg ccggagagaa 300
accacaactg tgggccgcta ctattacga atggactatt ggggacaggg caccacagtc 360

acagtgtcaa gc 372

<210> 116

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 116

gcctctacta aaggccctag tgtgtttcca ctggctccct cctctaagag cacatccgga 60

ggaactgcag ctctgggatg tctggtgaag gattacttcc cagagcccggt cacagtgtcc	120
tggaactctg gcgctctgac tagcggggtc cacaccttcc ctgcagtgt gcagagttca	180
ggcctgtata gcctgagctc cgtgggtcacc gtgccatcta gttcactggg gacccagaca	240
tacatctgca acgtgaatca caaaccaagc aatacaaagg tcgacaagaa agtg	294
<210> 117	
<211> 330	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 117	
gcaccagagg cagcaggagg accaagcgtg ttctgtttc cacccaaacc taaggacaca	60
ctgatgattt cccgaacccc agaagtgaca tgcgtggtcg tgtctgtgag tcacgaggac	120
cccgaagtca aattcaactg gtacgtggat ggggtcgagg tgcataatgc caaaaccaag	180
cccaggagg aacagtataa ttcaacttac cgcgtcgtga gcgtcctgac cgtgctgcac	240
caggattggc tgaacggaaa ggagtacaaa tgcaagggtg ccaacaaggc tctccccga	300
cctatcgaga agaccatttc taaagctaag	330
<210> 118	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 118	
ggccagctc gagaaccaca ggtctatgtg taccctccat cccgggacga gctgacaaa	60
aaccaggtct ctctgacatg tctggtgaag gggttttatc ccagtgatat tgccgtggag	120
tgggaaagca atggacagcc tgaaaacaat tacaagacta cccccctgt gctggacagt	180
gatggatcat tcgcactggt ctccaaactg actgtggaca agtctaggtg gcagcagggc	240
aacgtctttt catgtagcgt gatgcatgag gccctgcaca atcattacac ccagaagtcc	300
ctgtctctga gtccccgc	318
<210> 119	
<211> 1422	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 119

cagatcgccc tgacacagag cccagcaatc atgtcagcca gccccggcga gaaagtcacc	60
atgacatgct cagccagctc ctctgtgagc tacatgaact ggtatcagca gaaaagcgga	120
acatccccc agagatggat ctacgacact tccaagctgg cttctggagt gcctgcacac	180
ttcaggggca gcggtctctg gactagtatt tcaactgacca tttccggcat ggaggccgaa	240
gatgccgcta cctactattg ccagcagctg agttcaaacc cattcacatt tggatctggc	300
actaagctgg aaattaatgg cggaggaggc tccggaggag gaggtctctg aggaggagga	360
agtcaggctc agctgcagca gagcggagct gagctggcac gaccaggagc aagtgtgaaa	420
atgtcctgta aggccagcgg ctacactttc acccggtata ccatgcattg ggtgaaacag	480
agacccgggc agggactgga atggatcggg tacattaatc cttcccaggg atacacaaac	540
tacaaccaga agtttaaaga caaggctacc ctgaccacag ataagagctc ctctacagca	600
tatatgcagc tgagttcact gacttctgag gacagtgcgg tgtactattg cgctaggtac	660
tatgacgac actactccct ggattattgg ggccagggga ctaccctgac cgtgagctcc	720
gcagccgaac ctaaatctag tgacaagaca catacttgcc caccttgcc agcaccagag	780
ctgtctggag gacctagcgt gttcctgttt ccacccaaac caaaggatac actgatgac	840
tcccggaccc ctgaagtcac atgtgtggtc gtggacgtgt ctcacgagga ccccgaagtc	900
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtcag gtgcataatg ccaaaactaa gcccgaggag	960
gaacagtaca actccactta tcgcgtcgtg tctgtcctga ccgtgctgca ccaggattgg	1020
ctgaacggca aggagtacaa atgcaagggt agcaacaagg cctgcctgc tccaatcgag	1080
aagaccatta gcaaagcaaa ggggcagccc cgagaacctc aggtctacgt gtatcctcca	1140
tctcgggacg agctgaccaa aaaccagtc agtctgacat gtctggtgaa gggcttttac	1200
ccaagcgata ttgctgtgga gtgggaatcc aatgggcagc ccgaaaacaa ttataagaca	1260
actccccctg tgctggactc agatgggagc ttgccctgg tcagtaaact gactgtggac	1320
aagtcacggt ggcagcaggg aaacgtcttt agctgttccg tgatgcatga ggctctgcac	1380
aatcattaca cccagaaatc tctgagctcg tcacccggca ag	1422

<210> 120

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 120

cagatcgccc tgacacagag cccagcaatc atgtcagcca gccccggcga gaaagtcacc	60
atgacatgct cagccagctc ctctgtgagc tacatgaact ggtatcagca gaaaagcgga	120
acatccccc agagatggat ctacgacact tccaagctgg cttctggagt gcctgcacac	180
ttcaggggca gcgctctgg gactagttat tctactgacca ttccggcat ggaggccgaa	240

gatgccgcta cctactattg ccagcagtgg agttcaaacc cattcacatt tggatctggc	300
actaagctgg aaattaat	318

<210> 121

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 121

caggtccagc tgcagcagag cggagctgag ctggcacgac caggagcaag tgtgaaaatg	60
tctgttaagg ccagcggcta cactttcacc cggatatacca tgcattgggt gaaacagaga	120
cccgggcagg gactggaatg gatcgggtac attaatcctt cccgaggata cacaactac	180
aaccagaagt ttaaagacaa ggctaccctg accacagata agagctcctc tacagcatat	240
atgcagctga gttcactgac ttctgaggac agtgccgtgt actattgcgc taggtactat	300
gacgatcact actccctgga ttattggggc caggggacta ccctgaccgt gagctcc	357

<210> 122

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 122

gcaccagagc tgctgggagg acctagcgtg ttctgtttc cacccaaacc aaaggatata	60

ctgatgatct cccggacccc tgaagtcaca tgtgtggtcg tggacgtgtc tcacgaggac	120
cccgaagtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtcgagg tgcataatgc caaaactaag	180
cccagggagg aacagtacaa ctccacttat cgcgtcgtgt ctgtcctgac cgtgctgcac	240
caggattggc tgaacggcaa ggagtacaaa tgcaaggatga gcaacaaggc cctgcctgct	300
ccaatcgaga agaccattag caaagcaaag	330
<210> 123	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 123	
gggcagcccc gagaacctca ggtctacgtg tctctccat ctggggacga gctgacaaaa	60
aaccaggtca gtctgacatg tctggtgaag ggcttttacc caagcgatat tgctgtggag	120
tgggaatcca atgggcagcc cgaaaacaat tataagacaa ctccccctgt gctggactca	180
gatgggagct tcgccctggt cagtaaaactg actgtggaca agtcacggtg gcagcaggga	240
aacgtcttta gctgttccgt gatgcatgag gctctgcaca atcattacac ccagaaatct	300
ctgagtctgt caccgggc	318
<210> 124	
<211> 1422	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 124	
cagatcgtec tgacacagag ccagctatc atgtcagcaa gccccggcga gaaagtcaca	60
atgacttgct cagccagctc ctctgtgagc tacatgaact ggtatcagca gaaaagcgga	120
acctccccca agagatggat ctacgacaca tccaagctgg cctctggagt gcctgtcac	180
ttcaggggca gcggctctgg gaccagtat tcaactgaaa tttccggcat ggaggccgaa	240
gatgccgcta cctactattg ccagcagtgg agttcaaacc cattcacttt tggatctggc	300
accaagctgg aaattaatgg cggaggaggc tccggaggag gaggtctgg aggaggagga	360

agtcagggtgc agctgcagca gagcggagca gagctggctc gaccaggagc tagtgtgaaa	420
atgtcctgta aggcaagcgg ctacaccttc acacggtata ccatgcattg ggtgaaacag	480
agacccgggc agggactgga atggatcggg tacattaatc cttcccgagg atacacaaac	540
tacaaccaga agtttaaaga caaggccact ctgaccacag ataagagctc ctctaccgct	600
tatatgcagc tgagttcact gacatctgag gacagtgcag tgtactattg gccaggtac	660
tatgacgac actactcctt ggattattgg ggccagggga ctaccctgac agtgagctcc	720
gcagccgaac ctaaatctag tgacaagact catacctgcc ccccttgtcc agcaccagag	780
gctgcaggag gacctagcgt gttcctgttt ccaccaaac caaaggatac tctgatgac	840
tcccgacac ctgaagtcac ttgtgtggtc gtgagcgtgt ctcacgagga cccgaagtc	900
aagtttaact ggtacgtgga cggcgtcgag gtgcataatg ccaaaaccaa gcccaggag	960
gaacagtaca actccacata tcgcgtcgtg tctgtcctga ctgtgctgca ccaggattgg	1020
ctgaacggca aggagtacaa atgcaagggt agcaacaagg cactgcctgc cccaatcgag	1080
aagacaatta gcaaagcaaa ggggcagccc cgagaacctc aggtctacgt gctgcctcca	1140
tctcgggacg agctgactaa aaaccaggtc agtctgctgt gtctggtgaa gggtttctat	1200
ccaagcgata ttgctgtgga gtgggaatcc aatgggcagc ccgaaaacaa ttacctgact	1260
tggccctctg tcttgactc agatgggagc ttctttctgt atagtaaact gaccgtggac	1320
aagtcacggt ggcagcaggg aaacgtcttt agctgttccg tgatgcatga ggccctgcac	1380
aatcattaca ccagaaaac tctgagctcg tcacccggca ag	1422
<210> 125	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 125	
cagatcgtec tgacacagag ccagctatc atgtcagcaa gccccggcga gaaagtcaca	60
atgacttgct cagccagctc ctctgtgagc tacatgaact ggtatcagca gaaaagcgga	120
acctccccca agagatggat ctacgacaca tccaagctgg cctctggagt gcctgctcac	180
ttcaggggca gcggtcttgg gaccagttaa tctactgaaa tttccggcat ggaggccgaa	240
gatccgcta cctactattg ccagcagtgg agttcaaacc cattcacttt tggatctggc	300
accaagctgg aaattaat	318

<210> 126

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 126

caggtgcagc tgcagcagag cggagcagag ctggctcgac caggagctag tgtgaaaatg 60

tctgtgaagg caagcggcta caccttcaca cggatatacca tgcattgggt gaaacagaga 120

cccgggcagg gactggaatg gatcgggtac attaatacctt cccgaggata caaaaactac 180

aaccagaagt ttaagacaa ggccactctg accacagata agagctcctc taccgcttat 240

atgcagctga gttcactgac atctgaggac agtgcagtgt actattgcgc caggtactat 300

gacgatcact actccctgga ttattggggc caggggacta ccctgacagt gagctcc 357

<210> 127

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 127

gcaccagagg ctgcaggagg acctagcgtg ttectgtttc cacccaaacc aaaggatact 60

ctgatgatct cccggacacc tgaagtcact tgtgtggtcg tgagcgtgtc tcacgaggac 120

cccgaagtca agtttaactg gtacgtggac ggcgtcgagg tgcataatgc caaaaccaag 180

cccagggagg aacagtacaa ctccacatat cgcgtcgtgt ctgtcctgac tgtgctgcac 240

caggattggc tgaacggcaa ggagtacaaa tgcaaggtga gcaacaaggc actgcctgcc 300

ccaatcgaga agacaattag caagcaaag 330

<210> 128

<211> 318

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 128

gggcagcccc gagaacctca ggtctacgtg ctgcctccat ctcgggacga gctgactaaa	60
aaccaggta gttctgtgtg tctgggaag ggcttctatc caagcgatat tgctgtggag	120
tgggaatcca atgggcagcc cgaaaacaat tacctgactt ggccccctgt cctggactca	180
gatgggagct tctttctgta tagtaactg accgtggaca agtcacgggtg gcagcaggga	240
aacgtcttta gctgttccgt gatgcatgag gccctgcaca atcattacac ccagaaatct	300
ctgagtctgt caccgggc	318

<210> 129

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

caggccagc tgcagcagag cggagccgaa ctggcagac ccggcagctc cgtgaaaatc	60
agttgcaagg cttcaggcta tgcattctct agttactgga tgaactgggt gaagcagagg	120
cctgggcagg gactggaatg gatcgggcag atttggccag ggcacgggga tactaactat	180
aatgggaagt tcaaaggaaa ggccactctg accgctgacg agtcaagctc caccgcctat	240
atgcagctgt ctagtctggc atctgaggat agtgccgtgt acttttgcgc tcggagagaa	300

accacaactg tgggccccta ctattacgt atggactatt ggggacaggg caccacagtc	360
actgtgtcaa gcctagcac caaaggccct tccgtgttcc cactggcacc ctctctaag	420
agcacttccg gaggaaccgc agctctggga tgtctgggtg aggattactt cccagagccc	480
gtcacagtgt catggaacag cggagcactg accagcggag tccacacatt tctgcccgtg	540
ctgcagagtt caggcctgta ttcctgagc tccgtggta cagtgccatc tagttactg	600
gggacacaga cttacatctg caactgtaac cacaaccat ccaataacta ggtcgacaag	660
aaagtggaa ccaaatcttg tgataagacc catacatgcc ccccttgtcc tgctccagag	720

ctgctgggag gaccaagcgt gttctgttt ccacccaac ctaaggacac tctgatgatt	780
agccgaacac cagaagtcac ttgcgtggtc gtggacgtga gccacagga cccgaagtc	840
aagttcaact ggtacgtgga tggggtcgag gtgcataatg ccaaaacaa gccagggag	900
gaacagtata attctacata ccgcgtcgtg agtgcctga ctgtgctgca ccaggactgg	960
ctgaacggaa aggagtacaa atgcaagggt tccaacaagg cactgccgc ccctatcgag	1020
aagaccattt ctaaagcaaa gggccagcct cgagaaccac aggtctatgt gctgcctcca	1080

agtcgggacg agctgacaaa aaaccaggtc agcctgctgt gtctggtgaa ggggttctac 1140

ccctccgata ttgccgtgga gtgggaatct aatggacagc ctgaaaacaa ttatctgacc 1200

tggcccccctg tgctggactc cgatggatct ttctttctgt actcaaaact gacagtggat 1260

aagagcaggt ggcagcaggg caacgtcttt tctttagtg tgatgcatga ggcctgcac 1320

aatcattaca cccagaaatc actgagcctg tccccggca ag 1362

<210> 130

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 130

caggctccagc tgcagcagag cggagccgaa ctggtcagac ccggcagctc cgtgaaaatc 60

agttgcaagg cttcaggcta tgcattctct agttactgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctgggcagg gactggaatg gatcgggcag atttggccag ggcacgggga tactaactat 180

aatgggaagt tcaaaggaaa ggccactctg accgctgacg agtcaagctc caccgcctat 240

atgcagctgt ctagtctggc atctgaggat agtgccgtgt acttttgcgc tcggagagaa 300

accacaactg tgggccgcta ctattacgt atggactatt ggggacaggg caccacagtc 360

actgtgtcaa gc 372

<210> 131

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 131

gctagcacca aaggcccttc cgtgtttcca ctggcacctt cctctaagag cacttccgga 60

ggaaccgcag ctctgggatg tctggtgaag gattacttcc cagagcccggt cacagtgtca 120

tggacacagc gagcactgac cagcggagtc cacacatttc ctgccgtgct gcagagttca 180

ggcctgtatt ccctgagctc cgtggtcaca gtgccatcta gttcactggg gacacagact 240

tacatctgca acgtgaatca caaacatcc aatactaagg tcgacaagaa agtg 294

<210> 132

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 132

gctccagagc tgctgggagg accaagcgtg ttcctgtttc cacccaaacc taaggacact	60
ctgatgatta gccgaacacc agaagtcact tgcgtggctg tggacgtgag ccacgaggac	120
cccgaagtca agttcaactg gtacgtggat ggggtcggagg tgcataatgc caaaaccaag	180
cccagggagg aacagtataa ttctacatac cgcgtcgtga gtgtcctgac tgtgctgcac	240
caggactggc tgaacggaaa ggagtacaaa tgcaaggtgt ccaacaaggc actgcccgcc	300
cctatcgaga agaccatttc taaagcaaag	330

<210> 133

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 133

ggccagctc gagaaccaca ggtctatgtg ctgcctccaa gtcgggacga gctgacaaaa	60
aaccaggta gcctgctgtg tctgggaag gggttctacc cctccgatat tgccgtggag	120
tgggaatcta atggacagcc tgaaaacaat tatctgacct ggccccctgt gctggactcc	180
gatggatctt tctttctgta ctcaaaactg acagtggata agagcagggtg gcagcagggc	240
aacgtctttt cttgtagtgt gatgcatgag gccctgcaca atcattacac ccagaaatca	300
ctgagcctgt cccccggc	318

<210> 134

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 134

cagatcgctcc tgacacagag cccagcaatc atgtcagcca gccccggcga gaaagtcaca	60
atgacttgct cagcaagctc ctctgtgagc tacatgaact ggtatcagca gaaaagcgga	120
acctccccca agagatggat ctacgacaca tccaagctgg cttctggagt gcctgcacac	180
ttcaggggca gcggctctgg gaccagttat tcactgacaa tttccggcat ggaggctgaa	240
gatgccgcta catactattg ccagcagtggt agttcaaacc cattcacttt tggatctggc	300
accaagctgg aaattaatgg cggaggaggc tccggaggag gagggctctgg aggaggagga	360
agtcagggtc agctgcagca gtccggagct gagctggcac gaccaggagc aagtgtgaaa	420
atgtcctgta aggccagcgg ctacaccttc acacggtata ccatgcattg ggtgaaacag	480
agacccgggc agggactgga atggatcggg tacattaatc ctagccgagg atacacaaac	540
tacaaccaga agtttaaaga caaggctact ctgaccacag ataagagctc ctctaccgca	600
tatatgcagc tgagttcact gacatctgag gacagtgccg tgtactattg cgctaggtac	660
tatgacgac actactgtct ggattattgg ggccagggga ctaccctgac cgtgagctcc	720
gcagccgaac ctaaatctag tgacaagact catacctgcc ccccttgtcc agcaccagag	780
ctgtctgggag gaccttccgt gttcctgttt ccacccaaac caaaggatac tctgatgac	840
tcccggacac ctgaagtca ttcgttggtc gtggacgtgt ctacagagga ccccgaaatc	900
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtcag gtgcataatg ccaaaaccaa gccagggag	960
gaacagtaca actccacata tcgcgtcgtg tctgtcctga ctgtgctgca ccaggattgg	1020
ctgaacggca aggagtacaa atgcaagggt agcaacaagg cctgcctgc tccaatcgag	1080
aagacaatta gcaaagccaa ggggcagccc cgagaacctc aggtctacgt gctgcctcca	1140
tctcgggacg agctgactaa aaaccagtc agtctgtgt gtctgggtgaa gggtttctat	1200
ccaagcgata ttgtgtgga gtgggaatcc aatgggcagc ccgaaaacaa ttacctgact	1260
tggccccctg tcttggaatc agatgggagc ttctttctgt atagtaaact gaccgtggac	1320
aagtcacggt ggcagcaggg aaacgtcttt agctgttccg tgatgcatga ggcctgcac	1380
aatcattaca cccagaagtc tctgagctg tcacccggc	1419

<210> 135

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

cagatcgctc tgacacagag ccagcaatc atgtcagcca gccccggcga gaaagtcaca 60
 atgacttgct cagcaagctc ctctgtgagc tacatgaact ggtatcagca gaaaagcgga 120
 acctccccc agagatggat ctacgacaca tccaagctgg cttctggagt gcctgcacac 180
 ttcaggggca gcggctctgg gaccagttat tcactgacaa tttccggcat ggaggctgaa 240
 gatgccgcta catactattg ccagcagtgagg agttcaaacc cattcacttt tggatctggc 300
 accaagctgg aaattaat 318

<210> 136

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 136

caggtgcagc tgcagcagtc cggagctgag ctggcacgac caggagcaag tgtgaaaatg 60
 tcctgtaagg ccagcggcta caccttcaca cggtatacca tgcattgggt gaaacagaga 120
 cccgggcagg gactggaatg gatcgggtac attaataccta gccgaggata cacaactac 180
 aaccagaagt ttaaagacaa ggctactctg accacagata agagctcttc taccgcatat 240
 atgcagctga gttcactgac atctgaggac agtgccgtgt actattgcgc taggtactat 300

gacgatcact actgtctgga ttattggggc caggggacta ccctgaccgt gagctcc 357

<210> 137

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 137

gcaccagagc tgctgggagg accttccgtg ttctgtttc caccctaaacc aaaggatact 60
 ctgatgatct cccggacacc tgaagtcact tgcgtggctg tggacgtgtc tcacgaggac 120
 cccgaagtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtcgagg tgcataatgc caaaccaag 180
 cccagggagg aacagtacaa ctccacatat cgcgtcgtgt ctgtcctgac tgtgtgcac 240

caggattggc tgaacggcaa ggagtacaaa tgcaaggtga gcaacaaggc cctgcctgct 300

ccaatcgaga agacaattag caaagccaag 330

<210> 138

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 138

gggcagcccc gagaacctca ggtctacgtg ctgcctccat ctcgggacga gctgactaaa	60
aaccaggta gctctgtgtg tctgggaag ggcttctatc caagcgatat tgctgtggag	120
tgggaatcca atgggcagcc cgaaaacaat tacctgactt ggccccctgt cctggactca	180

gatgggagct tctttctgta tagtaactg accgtggaca agtcacggtg gcagcaggga	240
aacgtcttta gctgttcctg gatgcatgag gccctgcaca atcattacac ccagaagtct	300
ctgagtctgt caccgggc	318

<210> 139

<211> 1422

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 139

cagatcgccc tgacacagag cccagcaatc atgtcagcca gccccggcga gaaagtcaca	60
atgacttgct cagcaagctc ctctgtgagc tacatgaact ggtatcagca gaaaagcgga	120

acctccccca agagatggat ctacacaca tccaagctgg cttctggagt gcctgcacac	180
ttcaggggca gcgctcttg gaccagtat tcaactgaca tttccggcat ggaggctgaa	240
gatgccgcta cctactattg ccagcagtgg agttcaaacc cattcacttt tggatctggc	300
accaagctgg aaattaatgg cggaggaggc tccggaggag gagggctctgg aggaggagga	360
agtcagggtg agctgcagca gacgggagct gagctggcac gaccaggagc aagtgtgaaa	420
atgtcctgta aggccagcgg ctacaccttc acacggtata ccatgcattg ggtgaaacag	480
agacccgggc agggactgga atggatcggg tacattaatc cttcccaggg atacacaaac	540

tacaaccaga agtttaaaga caaggctact ctgaccacag ataagagctc ctctaccgca	600
tatatgcagc tgagttcact gacatctgag gacagtgccg tgtactattg cgctaggtac	660
tatgacgac actactccct ggattattgg ggccagggga ctaccctgac agtgagctcc	720

gcagccgaac ctaaatctag tgacaagact catacctgcc ccccttgctc agcaccagag 780
 ctgctgggag gacctagcgt gttcctgttt ccacccaaac caaaggatac tctgatgac 840
 tcccggacac ctgaagtcac ttgtgtggtc gtggacgtgt ctcacgagga cccgaagtc 900
 aagtttaact ggtacgtgga cggcgtcgag gtgcataatg ccaaaaccaa gcccaggag 960

gaacagtaca actccacata tcgctcgtg tctgtcctga ctgtgctgca ccaggattgg 1020
 ctgaacggca aggagtacaa atgcaagggt agcaacaagg cctgcctgc tccaatcgag 1080
 aagacaatta gcaaagccaa ggggcagccc cgagaacctc aggtctacgt gctgcctcca 1140
 tctcgggacg agctgactaa aaaccaggtc agtctgctgt gtctgggtgaa gggtttctat 1200
 ccaagcgata ttgctgtgga gtgggaatcc aatgggcagc ccgaaaacaa ttacctgact 1260
 tggccccctg tccctggactc agatgggagc ttctttctgt atagtaaact gaccgtggac 1320
 aagtcacggt ggcagcaggg aaacgtcttt agctgttcg tgatgcatga ggcctgcac 1380

aatcattaca cccagaaatc tctgagctg tcacccggca ag 1422

<210> 140

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 140

cagatcgtcc tgacacagag cccagcaatc atgtcagcca gccccggcga gaaagtcaca 60
 atgacttgct cagcaagctc ctctgtgagc tacatgaact ggtatcagca gaaaagcgga 120
 acctcccca agagatggat ctacgacaca tccaagctgg cttctggagt gcctgcacac 180
 ttcaggggca gcggtcttgg gaccagtatt tcaactgaaa tttccggcat ggaggctgaa 240

gatgccgcta cctactattg ccagcagctgg agttcaaacc cattcacttt tggatctggc 300

accaagctgg aaattaat 318

<210> 141

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 141

caggtgcagc tgcagcagag cggagctgag ctggcacgac caggagcaag tgtgaaaatg	60
tcctgtaagg ccagcggcta caccttcaca cggatatacca tgcattgggt gaaacagaga	120
cccgggcagg gactggaatg gatcgggtac attaatcctt cccgaggata cacaaactac	180
aaccagaagt ttaaagacaa ggctactctg accacagata agagctcctc taccgcatat	240
atgcagctga gttcactgac atctgaggac agtgccgtgt actattgcgc taggtactat	300
gacgatcact actccctgga ttattggggc caggggacta ccctgacagt gagctcc	357
<210> 142	
<211> 330	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 142	
gcaccagagc tgctgggagg acctagcgtg ttctgtttc cacccaaacc aaaggatact	60
ctgatgatct cccggacacc tgaagtcact tgtgtggtcg tggacgtgtc tcacgaggac	120
cccgaagtca agtttaactg gtacgtggac ggcgtcgagg tgcataatgc caaaaccaag	180
cccagggagg aacagtacaa ctccacatat cgcgtcgtgt ctgtcctgac tgtgctgcac	240
caggattggc tgaacggcaa ggagtacaaa tgcaaggatga gcaacaaggc cctgcctgct	300
ccaatcgaga agacaattag caaagccaag	330
<210> 143	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 143	
gggcagcccc gagaacctca ggtctacgtg ctgcctccat ctggggacga gctgactaaa	60
aaccaggcca gctgctgtg tctggtgaag ggcttctatc caagcgatat tgctgtggag	120
tgggaatcca atgggcagcc cgaaaacaat tacctgactt ggccccctgt cctggactca	180
gatgggagct tctttctgta tagtaaatg accgtggaca agtcacggtg gcagcaggga	240
aacgtcttta gctgttccgt gatgcatgag gccctgcaca atcattacac ccagaaatct	300
ctgagtctgt caccggc	318

<210> 144

<211> 1449

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 144

gaagtcacgc tggctcagtc cggaggagga ctggtgcagc caggagggtc actgaaactg	60
agctgcgcgc cttccggctt cacttttaac aagtatgcaa tgaattgggt gcgcgaggca	120
ccagggaagg gactggaatg ggtggcccg atcagatcta agtacaacaa ctacgctacc	180
tactatgcag acagtgtgaa ggatagggtc acaattttct gcgacgatag taaaaact	240
gcttacctgc agatgaacaa tctgaagaca gaggacactg cagtctacta ttgcgtgaga	300
cacggaaact ttggcaatag ctacatctcc tattgggcat actggggaca gggaaccctg	360
gtcacagtga gctccggagg aggaggcagc ggaggaggag gctctggggg aggcgggagt	420
cagactgtgg tcaccagga gccctcactg acagtcagcc ctggaggcac tgtgacctg	480
acatgtgggt ctagtaccgg agccgtgaca tctggcaact atccaattg ggtgcagcag	540
aaacctggac aggtccacg aggactgatt ggaggaacaa agttcctggc ccccggaact	600
cctgctgat tttccggctc tctgctggga gggaaagcag cactgacct gagcggagt	660
cagcctgagg atgaagccga gtactattgc gtgctgtggt acagcaacag atgggtgttc	720
ggaggcgga caaagctgac tgtgctggct gcagagccaa agtcaagcga caaaactcac	780
acctgcccac cttgtccagc tccagaagca gctggaggac catccgtgtt cctgtttcca	840
cccaagccca aagatacact gatgatctct cgcactcccg aggtcacctg tgtggtcgtg	900
agtgtgtcac acgaagacc tgaggtaag tttactgggt acgtggatgg cgtcgaagt	960
cataatgcc aagacaaacc tcgagaggaa cagtataatt caacttaccg ggtcgtgagc	1020
gtcctgaccg tgtgcatca ggactggctg aacggaaagg agtacaagt caaagtgagc	1080
aataaggcac tgctgcccc aatcgaaaa accattagca aggtctaaagg gcagccaaga	1140
gagccccagg tctacgtgta tctccaagc agggacgaac tgaccaagaa ccaggctctc	1200
ctgacatgtc tggtaaaagg gttctatcct agtgatatg cagtggaatg ggagtcaaat	1260
ggacagccag agaacaatta caagaccaca cccctgtgc tggactctga tggcagtttc	1320
gcactggtct ccaagctgac cgtggataaa tctaggtggc agcaggggaa cgtctttagc	1380
tgttccgtga tgcataagc cctgcacaat cattacacac agaagtctct gactctgtca	1440

cccgcaaaa 1449

<210> 145

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 145

gaagtcacgc tggtcgagtc cggaggagga ctggtgcagc caggagggtc actgaaactg 60

agctgcgccg cttccggctt cacttttaac aagtatgcaa tgaattgggt gcggcaggca 120

ccagggaagg gactggaatg ggtggcccg atcagatcta agtacaacaa ctacgctacc 180

tactatgcag acagtgtgaa ggataggttc acaatttctc gcgacgatag taaaaaact 240

gcttacctgc agatgaacaa tctgaagaca gaggacactg cagtctacta ttgcgtgaga 300

cacggaaact ttggcaatag ctacatctcc tattgggcat actggggaca gggaaccctg 360

gtcacagtga gctcc 375

<210> 146

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 146

cagactgtgg tcaccagga gccctcactg acagtcagcc ctggaggcac tgtgaccctg 60

acatgtgggt ctagtaccgg agccgtgaca tctggcaact atcccaattg ggtgcagcag 120

aaacctggac aggtccacg aggactgatt ggaggaacaa agttcctggc ccccggaact 180

cctgctcgat tttccggctc tctgctggga gggaaagcag cactgaccct gagcggagtg 240

cagcctgagg atgaagccga gtactattgc gtgctgtggt acagcaacag atgggtgttc 300

ggaggcggga caaagctgac tgtgctg 327

<210> 147

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 147

gctccagaag cagctggagg accatccgtg ttcctgtttc cacccaagcc caaagataca	60
ctgatgatct ctgcactcc cgaggtcacc tgtgtggtcg tgagtgtgtc acacgaagac	120
cctgaggtea agtttaactg gtacgtggat ggctgcgaag tgcataatgc caagacaaa	180
cctcgagagg aacagtataa ttcaacttac cgggtcgtga gcgtcctgac cgtgctgcat	240
caggactggc tgaacggaaa ggagtacaag tgcaaagtga gcaataaggc actgcctgcc	300

ccaatcgaag aaaccattag caaggctaaa	330

<210> 148

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 148

gggcagccaa gagagcccca ggtctacgtg taccctccaa gcaggacga actgaccaag	60
aaccaggctc ccctgacatg tctggtgaaa ggtttctatc ctagtgatat tgcagtggaa	120
tgggagtcaa atggacagcc agagaacaat tacaagacca caccctctgt gctggactct	180
gatggcagtt tcgactggt ctccaagctg accgtggata aatctaggtg gcagcagggg	240

aacgtcttta gctgttccgt gatgcatgaa gcctgcaca atcattacac acagaagtct	300
ctgagtctgt caccgggc	318

<210> 149

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 149

caggtccagc tgcagcagag cggagccgaa ctggtcagac ccggcagctc cgtgaaaatc	60
agttgcaagg cttcaggcta tgcattctct agttactgga tgaactgggt gaagcagagg	120
cctgggcagg gactggaatg gatcgggcag atttggccag gcgacgggga taaaaactat	180

aatgggaagt tcaaaggaaa ggccacactg actgctgacg agtcaagctc cactgcatat	240
atgcagctgt ctagtctggc atctgaggat agtgccgtgt acttttgcgc tcggagagaa	300
accacaactg tgggccgcta ctattacgcc atggactatt ggggacaggg caccacagtc	360
acagtgctca gcgctagcac taaagggcct tccgtgtttc cactggcacc ctctctaaag	420
agcacatccg gaggaactgc agctctggga tgtctgggtga aggattactt cccagagccc	480
gtcacagtgt catggaacag cggcgactg actagcgggg tccacacctt tctgcccgtg	540
ctgcagagtt caggcctgta ttcctgagc tccgtgggtca ccgtgccatc tagttcactg	600
gggacccaga catacatctg caacgtgaat cacaacccat ccaatacaaa ggtcgacaag	660
aaagtggaac ccaaatcttg tgataagact catacctgcc ccccttgtcc tgctccagag	720
ctgctgggag gaccaagcgt gttcctgttt ccacccaaac ctaaggacac actgatgatt	780
agccgaaccc cagaagtac atgcgtggtc gtggacgtga gccacgagga cccgaagtc	840
aaattcaact ggtacgtgga tggggtcgag gtgcataatg ccaaaaccaa gccagggag	900
gaacagtata attctactta ccgcgtcgtg agtgtcctga ccgtgctgca ccaggactgg	960
ctgaacggaa aggagtacaa atgcaagggt tccaacaagg cactgcccgc ccctatcgag	1020
aagaccattt ctaaagctaa gggccagcct cgagaaccac aggtctatgt gtaccctcca	1080
agtcgggacg agctgaccaa aaaccagtc agcctgacat gtctgggtgaa ggggttttat	1140
ccctccgata ttgcagtgga gtgggaatct aatggacagc ctgaaaacaa ttacaagact	1200
acccccctg tgctggactc cgatggatct ttcgccctgg tctcaaaact gactgtggat	1260
aagagcaggt ggcagcaggg caacgtcttt tcttgtagt tgatgcatga ggctctgcac	1320
aatcattaca cccagaagtc actgagcctg tcccccggc	1359
<210> 150	
<211> 372	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

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

<400> 150	
caggtccagc tgcagcagag cggagccgaa ctggtcagac ccggcagctc cgtgaaaatc	60
agttgcaagg cttcaggcta tgcatctctt agttactgga tgaactgggt gaagcagagg	120
cctgggcagg gactggaatg gatcgggcag atttggccag gcgacgggga taaaactat	180
aatgggaagt tcaaaggaaa ggccacactg actgctgacg agtcaagctc cactgcatat	240
atgcagctgt ctagtctggc atctgaggat agtgccgtgt acttttgcgc tcggagagaa	300

accacaactg tgggccgcta ctattacgcc atggactatt ggggacaggg caccacagtc 360

acagtgtcaa gc 372

<210> 151

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 151

gctagcacta aaggcccttc cgtgtttcca ctggcaccct cctctaagag cacatccgga 60

ggaactgcag ctctgggatg tctgggtgaag gattacttcc cagagcccggt cacagtgtca 120

tggaacagcg gcgcactgac tagcggggtc cacaccttcc ctgccgtgct gcagagttca 180

ggcctgtatt ccctgagctc cgtggtcacc gtgccatcta gttcactggg gacccagaca 240

tacatctgca acgtgaatca caaacatcc aatacaaagg tcgacaagaa agtg 294

<210> 152

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 152

gctccagagc tgctgggagg accaagcgtg ttctgttttc caccctaaacc taaggacaca 60

ctgatgatta gccgaacccc agaagtgaac tgctgtggtcg tggacgtgag ccacgaggac 120

cccgaagtca aattcaactg gtacgtggat ggggtcgagg tgcataatgc caaaaccaag 180

cccagggagg aacagtataa ttctacttac cgcgtcgtga gtgtcctgac cgtgctgcac 240

caggactggc tgaacggaaa ggagtacaaa tgcaaggtgt ccaacaaggc actgcccgcc 300

cctatcgaga agaccatttc taaagctaag 330

<210> 153

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 153

ggccagcctc gagaaccaca ggtctatgtg taccctccaa gtcgggacga gctgaccaaa	60
aaccaggta gcctgacatg tctggatgaag gggttttatc cctccgatat tgcagtggag	120
tgggaatcta atggacagcc tgaaaacaat tacaagacta cccccctgt gctggactcc	180

gatggatctt tcgcctggt ctcaaaactg actgtggata agagcagggt gcagcagggc	240
aacgtctttt cttgtagtgt gatgcatgag gctctgcaca atcattacac ccagaagtca	300
ctgagcctgt cccccggc	318

<210> 154

<211> 1446

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 154

gaagtcacgc tggtcgagtc tggaggagga ctggtgaagc caggaggag tctgaaactg	60
tcatgcgcgc ctagcgggta taccttcaca agctacgtca tgcactgggt gaggcaggca	120

ccagggaagg gactggaatg gatcggtatc attaatccct acaacgacgg gactaagtat	180
aatgagaaat ttcagggcag ggtgaccatc agctccgata agtctattag tacagcctac	240
atggagctgt ctagtctgcg cagcgaagac acagcaatgt actattgcgc cagggggaca	300
tactattacg gaactcgcgt gttcgattac tggggccagg ggaccctggt cacagtgtca	360
agcggaggcg ggggaagtgg aggaggaggc tcaggaggag gagggagcga catcgtgatg	420
accagtcctc ctgtacact gtcactgagc ccaggcgagc gggcaactct gtcctgtaga	480
tcctctaagt ctctgcagaa cgtgaatgga aacacctatc tgtactggtt tcagcagaaa	540

ccaggccaga gccccagct gctgatctat agaattgtcca atctgaactc tggcgtgcct	600
gataggttct ccggtatctg cagtgggacc gagttcacc tgaccattag ttcactggag	660
ccagaagact tcgccgtgta ttactgcatg cagcacctgg agtaccat cacttttgga	720
gctggcacca agctggagat caaggcagcc gaaccaaaga gctccgataa aacacatact	780
tgccacactt gtccagcacc agaagctgca ggaggaccaa gcgtgttct gtttcaccc	840
aagcctaaag acacctgat gatctccgg actccgagg tcacctgtgt ggtcgtgtca	900
gtgagccacg aggacctga agtcaagttc aattggtacg tggatggcgt cgaagtgcac	960

aacgctaaga caaaaccccg agaggaacag tataacagta cataccgggt cgtgtcagtg 1020
ctgaccgtcc tgcaccagga ttggctgaat ggaaaggagt acaagtgcaa agtgtctaac 1080
aaggccctgc ctgctccaat cgagaaaacc attagcaagg ctaaaggcca gccccgcgaa 1140
cctcaggctc atgtgctgcc tccaagccga gatgagctga caaagaatca ggtctccctg 1200
ctgtgtctgg tgaagggtt ctacccttct gacattgcag tggagtggga aagtaacgga 1260
cagccagaga acaattatct gacatggccc cctgtcctgg actccgatgg cttttctttt 1320
ctgtacagca agctgactgt ggacaaatcc agatggcagc aggggaatgt cttttcctgt 1380

tctgtgatgc atgaagccct gcacaacat tacaccaga agagtctgtc actgagccct 1440
ggcaaa 1446

<210> 155

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 155

gaagtccagc tggctcagtc tggaggagga ctggtgaagc caggaggag tctgaaactg 60
tcatgcgccg ctagegggta taccttaca agctacgtca tgcactgggt gaggcaggca 120
ccaggaagg gactggaatg gatcggtat attaaccct acaacgacgg gactaagtat 180

aatgagaaat ttcaggcgag ggtgaccatc agctccgata agtctattag tacagcctac 240
atggagctgt ctagtctcgc cagcgaagac acagcaatgt actattgcgc cagggggaca 300
tactattacg gaactcgcgt gttcgattac tggggccagg ggaccctggt cacagtgtca 360
agc 363

<210> 156

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 156

gacatcgtga tgaccagtc ccctgtaca ctgtcactga gcccaggcga gcgggcaact 60
ctgtcctgta gatcctctaa gtctctgcag aacgtgaatg gaaacaccta tctgtactgg 120

tttcagcaga aaccaggcca gagccccag ctgctgatct atagaatgtc caatctgaac 180
tctggcgtgc ctgataggtt ctccggatct ggcagtggga ccgagttcac cctgaccatt 240
agttcactgg agccagaaga cttcgccgtg tattactgca tgcagcacct ggagtacccc 300
atcacitttg gagctggcac caagctggag atcaag 336

<210> 157

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

gcaccagaag ctgcaggagg accaagcgtg ttctgtttc cacccaagcc taaagacacc 60
ctgatgatct cccggactcc cgaggtcacc tgtgtggtcg tgtcagttag ccacgaggac 120
cctgaagtca agttcaattg gtacgtggat ggcgtcgaag tgcataacgc taagacaaaa 180
ccccgagagg aacagtataa cagtacatac cgggtcgtgt cagtgtgac cgtcctgcac 240
caggattggc tgaatggaaa ggagtacaag tgcaaagtgt ctaacaaggc cctgcctgct 300
ccaatcgaga aaaccattag caaggctaaa 330

<210> 158

<211> 318

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

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

<400> 158

ggccagcccc gcgaacctca ggtctatgtg ctgcctccaa gccgagatga gctgacaaag 60
aatcaggtct cctgctgtg tctggtgaaa gggttctacc cttctgacat tgcagtggag 120
tgggaaagta acggacagcc agagaacaat tatctgacat ggccccctgt cctggactcc 180
gatggctctt tctttctgta cagcaagctg actgtggaca aatccagatg gcagcagggg 240
aatgtctttt cctgttctgt gatgcatgaa gccctgcaca accattacac ccagaagagt 300
ctgtcactga gccctggc 318

<210> 159

<211> 1452

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 159

gacattcagc tgaccagag tctgtctca ctggcagtga gcctgggaca gcgagcaaca	60
atctcctgca aagctagtca gtcagtggac tatgatggcg actcctatct gaactggtac	120
cagcagatcc cagggcagcc ccctaagctg ctgatctacg acgcctcaaa tctggtgagc	180
ggcatccac cagcattcag cggcagcggc tctggaaccg attttacact gaacattcac	240
ccagtcgaga aggtggacgc cgctacctac cattgccagc agtctacaga ggaccctgg	300
actttcgcg ggggaacca actggaaatc aaggaggag gaggcagtgg cggaggagg	360
tcaggaggag gaggaagcca ggtgcagctg cagcagagcg gagcagagct ggtcagacca	420
ggaagctccg tgaatttct ctgtaaggca tctggctatg ccttttctag ttactggatg	480
aattgggtga agcagaggcc aggacagggc ctggaatgga tcgggcagat ttggcccggg	540
gatggagaca caaactataa tggaaagtgc aaaggcaagg ctactctgac cgcagacgag	600
tcaagctcca ctgcataat gcagctgtct agtctggcca gcgaggattc cgctgtctac	660
ttttgcgcac ggagagaaac cacaactgtg ggcaggtact attacccat ggactactgg	720
ggccagggga ccacagtcac cgtgtcaagc gcagccgaac ccaaatcctc tgataagaca	780
cacacttgcc ctccatgtcc agctcctgag ctgctgggag gaccaagcgt gttcctgttt	840
ccacctaaac ctaaggacac tctgatgac tctcggaact ccgaagtac ctgtgtggtc	900
gtggatgtga gccacgagga ccctgaagtc aaattcaact ggtacgtgga tggcgtcgag	960
gtgcataatg ccaaaacaaa gcctaggag gaacagtata actccacata ccgcgtcgtg	1020
tctgtcctga ctgtgctgca tcaggactgg ctgaacggaa aggagtacaa atgcaagggtg	1080
agcaacaagg ccctgccagc tcccatcgag aagaccattt ccaaagctaa gggccagcct	1140
cgagaaccac aggtctatgt gctgccacc agccgggacg agctgacaaa aaaccaggtc	1200
tcctgtctgt gtctggtgaa gggattctac ccttctgata ttgcagtgga gtgggaaagt	1260
aatggccagc cagaaaacaa ttatctgact tggcctccag tgctggattc tgacgggagt	1320
ttctttctgt acagtaact gaccgtggat aagtcacggt ggcagcaggg aaactcttt	1380
agttgttcag tgatgcacga ggccctgcac aatcattaca cccagaaaag cctgtccctg	1440
tctccggca ag	1452

<210> 160

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 160

gacattcagc tgaccagag tcctgcttca ctggcagtga gcctgggaca gcgagcaaca	60
atctcctgca aagctagtca gtcagtggac tatgatggcg actcctatct gaactggtac	120
cagcagatcc cagggcagcc ccctaagctg ctgatctacg acgcctcaaa tctggtgagc	180
ggcatccac cagattcag cggcagcggc tctggaaccg attttacact gaacattcac	240
ccagtcgaga aggtggacgc cgctacctac cattgccagc agtctacaga ggaccctgg	300
actttcggcg ggggaaccaa actggaaatc aag	333

<210> 161

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 161

caggtgcagc tgcagcagag cggagcagag ctggtcagac caggaagctc cgtgaaaatt	60
tcctgtaagg catctggcta tgccttttct agttactgga tgaattgggt gaagcagagg	120
ccaggacagg gcctggaatg gatcgggcag atttggcccg gggatggaga caaaaactat	180
aatggaaagt tcaaaggcaa ggctactctg accgcagacg agtcaagctc cactgcatat	240
atgcagctgt ctagtctggc cagcgaggat tccgctgtct acttttgcgc acggagagaa	300
accacaactg tgggcaggta ctattacgcc atggactact ggggccaggg gaccacagtc	360
accgtgtcaa gc	372

<210> 162

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 162

gctcctgagc tgctgggagg accaagcgtg ttctgtttc cacctaaacc taaggacact	60
ctgatgatct ctcggactcc cgaagtcacc tgtgtggtcg tggatgtgag ccacgaggac	120
cctgaagtca aattcaactg gtacgtggat ggcgtcgagg tgcataatgc caaaacaaag	180
cctagggagg aacagtataa ctccacatac cgcgtcgtgt ctgtcctgac tgtgctgcat	240
caggactggc tgaacggaaa ggagtacaaa tgcaaggta gcaacaaggc cctgccagct	300
cccatcgaga agaccatttc caaagctaag	330
<210> 163	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 163	
ggccagctc gagaaccaca ggtctatgtg ctgccacca gccgggacga gctgacaaaa	60
aaccaggtct cctgctgtg tctgggaag ggattctacc cttctgatat tgcagtggag	120
tgggaaagta atggccagcc agaaaacaat tatctgactt ggctccagt gctggattct	180
gacgggagtt tctttctgta cagtaactg accgtggata agtcacgtg gcagcaggga	240
aacgtcttta gttgttcagt gatgcacgag gccctgcaca atcattacac ccagaaaagc	300
ctgtccctgt ctcccggc	318
<210> 164	
<211> 1347	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 164	
caggtccagc tgggtcagtc cggaggagga gtggtccagc caggacggtc cctgagactg	60
tcttgcaagg ctagtgggta tactttcacc tcttacacca tgactgggt gcgccaggca	120
ccagggaagg gactggaatg gatcgggtat attaacccta gtcctggata cacaaagtac	180
aaccagaagt tcaaagaccg gttcaccatc tccgtgata agagtaaate aaccgattc	240
ctgcagatgg actctctgcg acccgaggat acaggcgtgt acttctgcgc ccggtggcag	300
gactacgatg tgtattttga ctactggggc caggggactc cagtcaccgt gtctagtga	360

tcaactaagg gaccacgctg gtttccactg gccccctcaa gcaaaagcac atccggagga	420
actgcagctc tgggatgtct ggtgaaggat tatttcccag agcccgtcac cgtgtcttgg	480
aacagtggag cctgactag cggcgtccat acctttcccg ctgtgctgca gtctcttggg	540
ctgtatagcc tgagttcagt ggtcacagtg cctagctcct ctctgggaac acagacttac	600
atctgcaacg tgaatcacia gccttcaaat actaaagtcg acaagaaagt ggaaccaaag	660
agctgtgata aaaccatac atgcccacct tgtcctgcac cagagctgct gggaggacca	720
agcgtgttcc tgtttccacc caagcctaaa gacaccctga tgatttccag gaccctgaa	780
gtcacatgcg tggctgtgga cgtgtctcac gaggaccccg aagtcaagtt caactggtac	840
gtggatggcg tcgaggtgca taatgccaaag acaaaaccta gggaggaaca gtataactcc	900
acctaccgcg tcgtgtctgt cctgacagtg ctgcaccagg actggctgaa cgggaaggag	960
tacaagtgca aagtgagtaa taaggcactg cccgccccta tcgagaaaac cattagcaag	1020
gcaaaaggcc agcctagaga accacaggtc tacgtgtatc ctccatctag ggacgagctg	1080
acaaagaacc aggtcagtct gacttgtctg gtgaaaggat tttatccaag cgatattgct	1140
gtggagtggg aatccaatgg ccagcccga aacaattaca agaccacacc ccctgtgctg	1200
gactcagatg gcagcttcgc cctggtcagt aagctgactg tggataaatc acggtggcag	1260
caggggaacg tcttttcttg tagtgtgatg catgaggctc tgcacaatca ttacaccag	1320
aagtcactga gcctgtcccc cggcaaa	1347
<210> 165	
<211> 357	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 165	
caggtccagc tgggtcagtc cggaggagga gtgtccagc caggacggtc cctgagactg	60
tcttgcaagg ctagtgggta tactttcacc tcttacacca tgcaactgggt gcgccaggca	120
ccaggggaagg gactggaatg gatcgggtat attaaccta gctccggata cacaagtac	180
aaccagaagt tcaaagaccg gttcaccatc tccgtgata agagtaaata aaccgattc	240
ctgcagatgg actctctgcg acccgaggat acaggcgtgt acttctgcgc ccggtggcag	300
gactacgatg tgtattttga ctactggggc caggggactc cagtcaccgt gtctagt	357
<210> 166	

<211> 294

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 166

gcatcaacta agggaccag cgtgtttcca ctggccccct caagcaaaag cacatccgga	60
ggaactgcag ctctgggatg tctgggaag gattatttcc cagagcccggt caccgtgtct	120
tggaacagtg gagccctgac tagcggcgtc cataccttcc ccgctgtgct gcagtcctct	180

gggtgtata gctgagttc agtggtcaca gtgcctagct cctctctggg aacacagact	240
tacatctgca acgtgaatca caagccttca aataactaaag tcgacaagaa agtg	294

<210> 167

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 167

gcaccagagc tgctgggagg accaagcgtg ttctgtttc cacccaagcc taaagacacc	60
ctgatgattt ccaggacccc tgaagtcaca tgcgtggtcg tggacgtgac tcacgaggac	120
cccgaagtca agttcaactg gtacgtggat ggcgtcgagg tgcataatgc caagacaaaa	180

cctagggagg aacagtataa ctccacctac cgcgtcgtgt ctgtcctgac agtgctgcac	240
caggactggc tgaacgggaa ggagtacaag tgcaaagtga gtaataaggc actgcccgcc	300
cctatcgaga aaaccattag caaggcaaaa	330

<210> 168

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 168

ggccagceta gagaaccaca ggtctacgtg tctctccat ctagggacga gctgacaaag	60

aaccaggatca gtctgacttg tctggtgaaa ggattttatc caagcgatat tgctgtggag 120

tgggaatcca atggccagcc cgaaaacaat tacaagacca caccctctgt gctggactca 180

gatggcagct tcgccctggt cagtaagctg actgtggata aatcacggtg gcagcagggg 240

aacgtctttt cttgtagtgt gatgcatgag gctctgcaca atcattacac ccagaagtca 300

ctgagcctgt cccccggc 318

<210> 169

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 169

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30
Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 170

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 170

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

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

<210> 171

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 171

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

50 55 60
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 65 70 75 80
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 85 90 95
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 100 105
 <210> 172
 <211> 483
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 172
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

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

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

130	135	140	
Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met			
145	150	155	160
Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Ile Gly Gln			
	165	170	175
Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly			
	180	185	190
Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln			
	195	200	205
Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg			
210	215	220	
Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp			
225	230	235	240
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Glu Pro Lys Ser			
	245	250	255
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala			
	260	265	270
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
275	280	285	
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser			
290	295	300	
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
305	310	315	320
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
	325	330	335
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
340	345	350	
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro			
355	360	365	
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
370	375	380	

Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

385 390 395 400

Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro

420 425 430

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

435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

450 455 460

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

465 470 475 480

Ser Pro Gly

<210> 173

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 173

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 174

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 175

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400

> 175

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110

<210> 176

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 176

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

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

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

35 40 45

Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 177

<211> 484

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 177

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val

115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val

130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met

145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln
 165 170 175
 Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly
 180 185 190
 Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
 195 200 205
 Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 210 215 220
 Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
 225 230 235 240
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Glu Pro Lys Ser
 245 250 255
 Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 260 265 270
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 275 280 285
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 290 295 300
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 305 310 315 320
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 325 330 335
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 340 345 350
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 355 360 365
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 370 375 380
 Val Tyr Thr Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 385 390 395 400
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

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

450 455 460
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Pro Gly Lys

<210> 178

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 178

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

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

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 179

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 180

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400>

> 180

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

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

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

<210> 181

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

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

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 65 70 75 80
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 85 90 95
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 182

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser

165 170 175

Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser

180 185 190

Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser

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

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

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

385 390 395 400
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 405 410 415
 Pro Glu Asn Asn Tyr Met Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 420 425 430
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

435 440 445
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

450 455 460
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 183

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 183

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

20 25 30
Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 184

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 184

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 185

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 185

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

 85 90 95
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 100 105 110

<210> 186

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 186

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 1 5 10 15
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe

 20 25 30
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 35 40 45

Asn Asn Tyr Met Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 50 55 60
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

65 70 75 80
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

 85 90 95
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 100 105

<210> 187

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 187

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser

115 120 125

Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln

145 150 155 160

Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr

195 200 205

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His

210 215 220

Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

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

 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 290 295 300
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 305 310 315 320
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 325 330 335
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 340 345 350

 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 355 360 365
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 370 375 380
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 385 390 395 400
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 405 410 415

 Asn Tyr Met Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 420 425 430
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 435 440 445
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 450 455 460
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470
 <210> 188

<211> 106

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn

100 105

<210> 189

<211> 119

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 190

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 190

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110

<210> 191

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

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

35 40 45

Asn Asn Tyr Met Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 192

<211> 484

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val
130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met
145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln
165 170 175

Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly
180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
210 215 220

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Glu Pro Lys Ser
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

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

275 280 285
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380
Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr
435 440 445
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480
Ser Pro Gly Lys

<210> 193

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 193

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

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

<210> 194

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 194

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

50											55											60																					
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr																												
65											70											75											80										
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys																												
					85						90						95																										
Ala	Arg	Arg	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp																												
					100						105						110																										
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser																																
					115						120																																
<210> 195																																											
<																																											
211> 110																																											
<212> PRT																																											
<213> Artificial Sequence																																											
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic																																											
polypeptide																																											
<400> 195																																											
Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys																												
1					5					10					15																												
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val																												
					20						25						30																										
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr																												
					35						40						45																										
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu																												
					50						55						60																										
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His																												
65					70					75					80																												
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys																												
					85						90						95																										
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys																														
					100						105						110																										
<210> 196																																											

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 196

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 197

<211> 213

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 197

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110

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

 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 198
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 198
 Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

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

65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 199

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 199

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100

105

<210> 200

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 200

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1

5

10

15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50

55

60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly

100

105

110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115

120

125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130

135

140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145

150

155

160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165

170

175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
340	345	350
Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro		
385	390	395
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
420	425	430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 201

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 201

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly

100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 202

<211> 98

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 202

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val

<210> 203

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 203

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110

<210> 204

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

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

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

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

35 40 45

Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 205

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr			
20	25	30	
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val			
50	55	60	
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Phe			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys			
85	90	95	
Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
100	105	110	
Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe			
115	120	125	
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu			
130	135	140	
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp			
145	150	155	160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu			
165	170	175	
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser			
180	185	190	
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro			
195	200	205	
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
210	215	220	
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			

245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp

260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val

340 345 350
Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 206

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 206

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

<210> 207

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

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

[illegible]

<210> 208

 $\langle 211 \rangle$ 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 208

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

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

<210> 209

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 209

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

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

<210> 210

<211> 478

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 210

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

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

180 185 190

Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

210 215 220

Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg

225 230 235 240

Leu Glu Ile Lys Ala Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

245 250 255

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

260 265 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

275 280 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

290 295 300

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

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

 325 330 335
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

 340 345 350
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

 355 360 365
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro

 370 375 380
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val

385 390 395 400
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

 405 410 415
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

 420 425 430
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

 435 440 445
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

 450 455 460
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 211

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 211

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr

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

85 90 95
Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 212

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 212

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 213

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 213

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1

5

10

15

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

20

25

30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35

40

45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50

55

60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65

70

75

80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85

90

95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100

105

110

<210> 214

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 214

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

1

5

10

15

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 215

<211> 484

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 215

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

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

85 90 95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

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

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380
Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400
Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro
420 425 430
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
435 440 445
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480
Ser Pro Gly Lys

<210> 216

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 216

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 217

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 217

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

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 218

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 218

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30

Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 100 105 110

<210> 219

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 219

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe
 20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 35 40 45

Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 220

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 220

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140
 Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

 145 150 155 160
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

 165 170 175
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

 180 185 190
 Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

 195 200 205
 Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

 210 215 220
 Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 225 230 235 240
 Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

 245 250 255
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser

 260 265 270
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

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

 325 330 335
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 385 390 395 400
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys

405 410 415
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445
 Ser Leu Ser Pro Gly

450
 <210> 221

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 221

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 222

<

211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val

<210> 223

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30
Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

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

<210> 224

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

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

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

<210> 225

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

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

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

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

Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr

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

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

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

385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala
420 425 430
Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 226

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 226

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn

100 105

<210> 227

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 227

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 228

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 228

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110

<210> 229

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 229

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

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

35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 230

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 230

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser

115 120 125

Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln

145 150 155 160

Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg

165 170 175

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

180 185 190

Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr

195 200 205

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His

210 215 220

Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

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

 290 295 300
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 305 310 315 320
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 325 330 335
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 340 345 350
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

 355 360 365
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 370 375 380
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 385 390 395 400
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 405 410 415
 Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

 420 425 430
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 435 440 445
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 450 455 460
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470
 <210> 231

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 231

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn

100 105

<210> 232

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 232

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 233

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 233

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

<210> 234

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 234

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

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

<210> 235

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 235

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

 260 265 270
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

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

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

 385 390 395 400
 Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 405 410 415
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 420 425 430
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 435 440 445
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 236

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 236

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 237

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 237

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

85

90

95

Lys Val

<210> 238

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 238

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110

<210> 239

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 239

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

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

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

<210> 240

<211> 473

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser
115 120 125

Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys
130 135 140

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln
145 150 155 160

Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg
165 170 175

Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr
180 185 190

Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr
195 200 205

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His
210 215 220

Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
225 230 235 240

Ala Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

340 345 350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
370 375 380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470

<210> 241

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
 85 90 95
 Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn
 100 105

<210> 242

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 243

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 243

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

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

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

<210> 244

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 244

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

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

50 55 60
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

65 70 75 80
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 245

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 245

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser

115 120 125

Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys

130	135	140	
Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln			
145	150	155	160
Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg			
	165	170	175
Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr			
	180	185	190
Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr			
	195	200	205
Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His			
	210	215	220
Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser			
225	230	235	240
Ala Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	245	250	255
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	260	265	270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
	275	280	285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
	290	295	300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
305	310	315	320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
	325	330	335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
	340	345	350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
	355	360	365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu			
	370	375	380

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415

Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 246

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 246

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn

100

105

<210> 247

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 247

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 248

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 248

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

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

100 105 110
 <210> 249
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 249
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 1 5 10 15
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe
 20 25 30
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 35 40 45
 Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 50 55 60
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 65 70 75 80
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 250

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 250

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
145 150 155 160
Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

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

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

 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 305 310 315 320
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 325 330 335
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 340 345 350
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 355 360 365

 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 370 375 380
 Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 385 390 395 400
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 405 410 415
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

420

425

430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val

435

440

445

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

450

455

460

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

465

470

475

480

Pro Gly Lys

<210> 251

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 251

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20

25

30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50

55

60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65

70

75

80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85

90

95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

100

105

110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 252

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 252

```
Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1           5           10          15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
          20          25          30
Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
          35          40          45

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

<210>

253

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 253

```
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1           5           10          15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
          20          25          30
```

Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105 110

<210> 254

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 254

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 255

<211> 453

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 255

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

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

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195	200	205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro		
210	215	220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu		
225	230	235
		240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
245	250	255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
260	265	270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
275	280	285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
290	295	300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
305	310	315
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
325	330	335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
340	345	350
Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn		
355	360	365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
370	375	380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
385	390	395
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys		
405	410	415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
420	425	430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
435	440	445

Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 256

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 256

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 257

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 257

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val

<210> 258

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 258

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105 110

<210> 259

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 259

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

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

85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 260

<211> 482

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 260

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

 Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ser Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

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

 Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Ile Thr Phe Gly
 225 230 235 240
 Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ala Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp

	245	250	255
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly			
	260	265	270
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
	275	280	285
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu			
	290	295	300
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
305	310	315	320
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
	325	330	335
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
	340	345	350
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
	355	360	365
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
	370	375	380
Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
385	390	395	400
Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
	405	410	415
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val			
	420	425	430
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
	435	440	445
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
	450	455	460
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
465	470	475	480
Gly Lys			

<210> 261

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 261

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ser Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Thr Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 262

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 262

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gln Asn Val

20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro

50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile

65 70 75 80
Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln His

85 90 95
Leu Glu Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 263

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 263

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110

<210> 264

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 264

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

35 40 45
Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 265

<211> 484

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 265

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val
130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met
145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln
165 170 175

Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly
180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
210 215 220

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Glu Pro Lys Ser
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

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

275 280 285
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380
Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400
Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
435 440 445
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480
Ser Pro Gly Lys

<210> 266

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 266

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

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

<210> 267

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 267

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

50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 268
 <
 211> 110
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 268
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45

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

 <210> 269

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 269

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

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

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

35 40 45

Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 270

<211> 449

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 270

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35	40	45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe		
65	70	75
80		
Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys		
85	90	95
Ala Arg Trp Gln Asp Tyr Asp Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
100	105	110
Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
160		
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
240		
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

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

Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 271

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 271

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Lys Ser Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg Trp Gln Asp Tyr Asp Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 272

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 272

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

85 90 95

Lys Val

<210> 273

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 273

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

100 105 110

<210> 274

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 274

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

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

35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 275

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 275

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 276

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 276

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110

<210> 277

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 277

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

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

 35 40 45
 Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 50 55 60
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 65 70 75 80
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 85 90 95
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 100 105

<210> 278

<211> 483

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 278

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

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val
130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met
145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Ile Gly Gln
165 170 175

Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly
180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
210 215 220

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Glu Pro Lys Ser
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

340 345 350
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 355 360 365

 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 370 375 380
 Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 385 390 395 400
 Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 405 410 415
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro
 420 425 430

 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 435 440 445
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 450 455 460
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Pro Gly

<210> 279

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 279

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
50 55 60

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

<210> 280

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 280

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

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

<210> 281

<

211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 281

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110

<210> 282

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 282

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

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

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

35 40 45
 Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 50 55 60
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 65 70 75 80
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 85 90 95
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 100 105
 <210> 283
 <211> 484
 <212>
 PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 283
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

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

 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val

115	120	125	
Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val			
130	135	140	
Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met			
145	150	155	160
Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln			
165	170	175	
Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly			
180	185	190	
Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln			
195	200	205	
Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg			
210	215	220	
Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp			
225	230	235	240
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Glu Pro Lys Ser			
245	250	255	
Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu			
260	265	270	
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
275	280	285	
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
290	295	300	
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
305	310	315	320
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
325	330	335	
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
340	345	350	
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro			
355	360	365	

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 284

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 284

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

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

<210> 285

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 285

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

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

<210> 286

<

211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 286

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110

<210> 287

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 287

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Tyr Pro Pro Ser Arg Asp

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 288

<211> 477

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 288

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

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

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser
130 135 140
Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys

145	150	155	160
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser			
	165	170	175
Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser			
	180	185	190
Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser			
	195	200	205
Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys			
	210	215	220
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu			
225	230	235	240
Glu Leu Lys Ala Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys			
	245	250	255
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
	260	265	270
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
	275	280	285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
	290	295	300
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
305	310	315	320
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
	325	330	335
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
	340	345	350
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
	355	360	365
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
	370	375	380
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys			
385	390	395	400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Met Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470 475

<210> 289

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 289

Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 290

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 290

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 291

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 291

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

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

<210> 292

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 292

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

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

<210> 293

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 293

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

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

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

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

Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr

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

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

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

385 390 395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415
Asn Tyr Met Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

435 440 445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

450 455 460
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 294

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 294

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn

100 105

<210> 295

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 295

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 296

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 296

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105 110

<210> 297

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 297

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Met Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 298

<211> 484

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 298

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val

115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val

130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met

145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln

165 170 175

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

180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

195 200 205

Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

210 215 220

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

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

 290 295 300
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 305 310 315 320
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 325 330 335
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 340 345 350
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

 355 360 365
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 370 375 380
 Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 385 390 395 400
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 405 410 415
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

 420 425 430
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr
 435 440 445
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 450 455 460
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Pro Gly Lys

<210> 299

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 299

```

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

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

```

<210> 300

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 300

```

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

```

20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 301

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 301

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

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

	85	90	95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys			
	100	105	110
<210> 302			
<211> 106			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic			
polypeptide			
<400> 302			
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp			
1 5 10 15			
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe			
20 25 30			
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu			
35 40 45			
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe			
50 55 60			
Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly			
65 70 75 80			
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr			
85 90 95			
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
100 105			
<210> 303			
<211> 213			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic			
polypeptide			
<400> 303			
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly			

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

 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

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

 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 304
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 304

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

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

<210> 305

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 305

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

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 306

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 306

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

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

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

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro

385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
Pro Gly Lys

450
<210> 307
<211> 121

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 307
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 308

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 308

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1           5           10           15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
           20           25           30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

           35           40           45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
           50           55           60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65           70           75           80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
           85           90           95
Lys Val
  
```

<210> 309

<211> 110

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 309

```

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1           5           10           15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
           20           25           30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
  
```

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110

<210> 310

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 310

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

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

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

35 40 45

Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 311

<211> 448

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 311

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

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

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

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

Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 312

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 312

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Val

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 313

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 313

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

85 90 95
 Lys Val

<210> 314

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 314

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

<210> 315

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 315

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 316

<211> 478

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 316

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35	40	45
Ser Thr Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr		
65	70	75
80		
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
115	120	125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser		
130	135	140
Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys		
145	150	155
160		
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys		
165	170	175
Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala		
180	185	190
Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe		
195	200	205
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr		
210	215	220
Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg		
225	230	235
240		
Leu Glu Ile Lys Ala Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr		
245	250	255
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
260	265	270
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
275	280	285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
290 295 300

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
305 310 315 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
325 330 335

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
340 345 350

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
355 360 365

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro
370 375 380

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
405 410 415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
420 425 430

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
435 440 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
450 455 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 317

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 317

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

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

<210> 318

<211> 107

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 318

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 319

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 319

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110

<210> 320

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 320

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

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

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

35 40 45

Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 321

<211> 484

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 321

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val
130 135 140

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met
145 150 155 160

Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln
165 170 175

Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly
180 185 190

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
210 215 220

Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Glu Pro Lys Ser
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

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

 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 370 375 380
 Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 385 390 395 400
 Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 405 410 415
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro
 420 425 430

 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 435 440 445
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 450 455 460
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Pro Gly Lys

<210> 322

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 322

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 323

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 323

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 324

<

211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 324

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

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

<210> 325

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 325

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

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

<210> 326

<211> 453

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 326

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 327

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 327

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

	85	90	95
Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp			
100	105	110	
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
115	120		

<210> 328

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 328

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
85	90	95	
Lys Val			

<210> 329

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 329

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110

<210> 330

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 330

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

65 70 75 80
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 331

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 331

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser

115 120 125

Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln

145 150 155 160
 Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg
 165 170 175
 Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr
 180 185 190
 Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr
 195 200 205
 Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His
 210 215 220

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

 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 290 295 300
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 305 310 315 320
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 325 330 335
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 340 345 350

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

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala
420 425 430

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 332

<211> 106

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 332

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn
100 105

<210> 333

<211> 119

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 333

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 334

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 334

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

100 105 110

<210> 335

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

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

35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60
Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

65 70 75 80
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100

105

<210> 336

<211> 474

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 336

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr

35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser

115 120 125

Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys

130 135 140

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln

145 150 155 160

Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg

165 170 175

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

180	185	190
Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr		
195	200	205
Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His		
210	215	220
Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser		
225	230	235
		240
Ala Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
245	250	255
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
260	265	270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
275	280	285
Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
290	295	300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
305	310	315
		320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
325	330	335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
340	345	350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
355	360	365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
370	375	380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
385	390	395
		400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
405	410	415
Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
420	425	430

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

435

440

445

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

450

455

460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465

470

<210> 337

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 337

Ser Ser Val Ser Tyr

1

5

<210> 338

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 338

Asp Thr Ser

1

<210> 339

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 339

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro

1

5

<210> 340

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 340
 Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr
 1 5

<210> 341
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 341
 Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr
 1 5

<210> 342
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 342
 Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 343
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 343

Ser Ser Val Ser Tyr

1 5

<210> 344

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 344

Asp Thr Ser

1

<210> 345

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 345

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro

1 5

<210> 346

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 346

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 347

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 347

Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr

1 5

<210> 348

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 348

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Ser Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 349

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 349

Asp Ala Ser

1

<210> 350

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 350

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 351

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 351

Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp

1 5

<210> 352

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 352

Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr

1 5

<210> 353

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 353

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 354

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 354

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Leu

1 5 10

<210> 355

<211> 17

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown: Stanniocalcin signal

peptide

<400> 355

Met Leu Gln Asn Ser Ala Val Leu Leu Leu Leu Val Ile Ser Ala Ser

1 5 10 15

Ala

<210> 356

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 356

Met Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala Leu

1 5 10 15

Trp Ala Pro Ala Arg Gly

20

<210> 357

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(50)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Gly Gly Ser"

repeating units wherein some residues may be absent

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 357

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser

50

<210> 358

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(50)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Ser Gly Gly Gly Gly"

repeating units wherein some residues may be absent

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 358

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

35 40 45

Gly Gly

50

<210> 359

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(54)

<223> This region may encompass 1-10 "Ser Gly Gly Gly Gly" repeating units wherein some residues may be absent

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 359

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly

50

<

210> 360

<211> 422

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> misc_feature

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (127)..(146)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (148)..(167)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (169)..(188)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (190)..(209)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (211)..(230)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (232)..(251)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (253)..(272)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (274)..(293)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (295)..(314)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (316)..(335)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (337)..(356)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (358)..(377)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (379)..(398)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (400)..(419)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 360

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly

50 55 60

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

65 70 75 80

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

180 185 190
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

195 200 205
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

210 215 220
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly

245 250 255
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

260 265 270
Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

275 280 285
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

290 295 300
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly

305 310 315 320
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

325 330 335
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

340 345 350
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

355 360 365
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

370 375 380
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly

385 390 395 400
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

405 410 415
Gly Gly Gly Ser Gly Gly

420

<210> 361

<211> 420

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(420)

<223> This sequence may encompass 0-20 "Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly"
repeating units or embodiments thereof, wherein
some residues may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(21)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (23)..(42)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (44)..(63)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (65)..(84)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (86)..(105)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (107)..(126)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (128)..(147)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (149)..(168)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (170)..(189)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (191)..(210)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (212)..(231)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (233)..(252)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (254)..(273)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (275)..(294)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (296)..(315)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (317)..(336)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (338)..(357)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (359)..(378)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (380)..(399)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (401)..(420)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 361

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

50 55 60

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
180 185 190

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
195 200 205

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
260 265 270

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
325 330 335

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
340 345 350

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

355 360 365
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly
 370 375 380
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 385 390 395 400

 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Gly Gly
 420
 <210> 362
 <211> 440
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(440)
 <223> This sequence may encompass 0-20 "Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly"
 repeating units or embodiments thereof, wherein

 some residues may be absent
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(22)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (25)..(44)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (47)..(66)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (69)..(88)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (91)..(110)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (113)..(132)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (135)..(154)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (157)..(176)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (179)..(198)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (201)..(220)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (223)..(242)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (245)..(264)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (267)..(286)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (289)..(308)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (311)..(330)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (333)..(352)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (355)..(374)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (377)..(396)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (399)..(418)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (421)..(440)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 362

Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly

35	40	45
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
50	55	60
Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
65	70	75
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
85	90	95
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu		
100	105	110
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
115	120	125
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
130	135	140
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly		
145	150	155
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
165	170	175
Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
180	185	190
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
195	200	205
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly		
210	215	220
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
225	230	235
Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
245	250	255
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
260	265	270
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu		
275	280	285

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly
325 330 335

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
340 345 350

Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
355 360 365

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly
385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
405 410 415

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
435 440

<210> 363

<211> 422

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(420)

<223> This region may encompass 0-20 "Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser"
repeating units or embodiments thereof, wherein

some residues may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(20)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(41)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (43)..(62)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (64)..(83)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (85)..(104)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (106)..(125)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (127)..(146)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (148)..(167)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (169)..(188)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (190)..(209)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (211)..(230)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (232)..(251)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (253)..(272)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (274)..(293)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (295)..(314)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (316)..(335)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (337)..(356)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (358)..(377)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (379)..(398)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (400)..(419)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 363

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly

50 55 60

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

65 70 75 80

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

165 170 175

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

180 185 190

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

195 200 205
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 210 215 220
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240

 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 245 250 255
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 260 265 270
 Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 275 280 285
 Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 290 295 300

 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly
 305 310 315 320
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 325 330 335
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 340 345 350
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 355 360 365

 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 370 375 380
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 385 390 395 400
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 420
 <210> 364
 <211> 420
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(420)

<223> This sequence may encompass 0-20 "Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly"

repeating units or embodiments thereof, wherein

some residues may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(21)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (23)..(42)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (44)..(63)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (65)..(84)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (86)..(105)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (107)..(126)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (128)..(147)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (149)..(168)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (170)..(189)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (191)..(210)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (212)..(231)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature
 <222> (233)..(252)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (254)..(273)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (275)..(294)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (296)..(315)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (317)..(336)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (338)..(357)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (359)..(378)
 <223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (380)..(399)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (401)..(420)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments

<400> 364

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

50 55 60

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 145 150 155 160
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 165 170 175
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

 180 185 190
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 195 200 205
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 210 215 220
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

 245 250 255
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 260 265 270
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 275 280 285
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 290 295 300
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

 305 310 315 320
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 325 330 335
 Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 340 345 350
 Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 355 360 365
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly

 370 375 380

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser
385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 405 410 415

Gly Gly Gly Gly
 420

<210> 365

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220>

>

<221> misc_feature

<222> (1)..(440)

<223> This sequence may encompass 0-20 "Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly"
 repeating units or embodiments thereof, wherein
 some residues may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(22)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
 may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (25)..(44)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

 may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (47)..(66)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (69)..(88)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (91)..(110)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (113)..(132)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (135)..(154)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (157)..(176)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (179)..(198)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (201)..(220)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (223)..(242)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (245)..(264)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (267)..(286)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (289)..(308)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (311)..(330)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (333)..(352)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (355)..(374)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (377)..(396)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues

may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (399)..(418)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<221> misc_feature

<222> (421)..(440)

<223> This region may encompass 0-20 residues wherein some residues
may be absent

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 365

Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1	5	10	15
Gly Gly Gly Gly Gly Gly	Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
20	25	30	
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly	Ser Glu Gly Gly		
35	40	45	
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly			
50	55	60	

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

85 90 95

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

165 170 175

Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

180 185 190

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

195 200 205

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly

210 215 220

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240

Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

245 250 255

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly

260 265 270

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu

275 280 285

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

290 295 300

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

305 310 315 320
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly

 325 330 335
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

 340 345 350
Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

 355 360 365
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

 370 375 380
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Glu Gly Gly

385 390 395 400
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

 405 410 415
Gly Gly Ser Glu Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

 420 425 430
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

 435 440

<210> 366

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(32)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Ser Gly Gly"

repeating units wherein some residues may be absent

<220>

<223> See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 366

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25 30

<210> 367

<400> 367

000

<210> 368

<400> 368

000

<210> 369

<400> 369

000

<210> 370

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 370

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115	120	125	
Thr Lys Asn Gln Val	Ser Leu Thr Cys Leu Val	Lys Gly Phe Tyr Pro	
130	135	140	
Ser Asp Ile Ala Val	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn		
145	150	155	160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu		
	165	170	175
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val			
180	185	190	
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln			
195	200	205	
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
210	215		
<210> 371			
<400> 371			
000			
<210> 372			
<400> 372			
000			
<210> 373			
<400> 373			
000			
<210> 374			
<400> 374			
000			
<210> 375			
<400> 375			
000			
<210> 376			
<400> 376			
000			
<210> 377			
<400> 377			

000

<210> 378

<400> 378

000

<210> 379

<400> 379

000

<210> 380

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1

5

10

15