



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0141841
(43) 공개일자 2023년10월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 5/0786 (2010.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 14/52 (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01) C07K 14/725 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 5/0645 (2023.05)
A61K 39/4614 (2023.05)
(21) 출원번호 10-2023-7029853
(22) 출원일자(국제) 2022년02월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/014936
(87) 국제공개번호 WO 2022/169870
국제공개일자 2022년08월11일
(30) 우선권주장
63/144,860 2021년02월02일 미국(US)

(71) 출원인
카리스마 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19104 필라델피아 스위트 200
마켓 스트리트 3675
(72) 발명자
클리친스키 마이클
미국 펜실베이니아주 19104 필라델피아 스위트 200
마켓 스트리트 3675 카리스마 테라퓨틱스 인코포
레이티드 내
슬로아스 데이비드 크리스토퍼
미국 펜실베이니아주 19104 필라델피아 스위트 200
마켓 스트리트 3675 카리스마 테라퓨틱스 인코포
레이티드 내
앤더슨 니콜라스
미국 펜실베이니아주 19104 필라델피아 스위트 200
마켓 스트리트 3675 카리스마 테라퓨틱스 인코포
레이티드 내
(74) 대리인
장훈

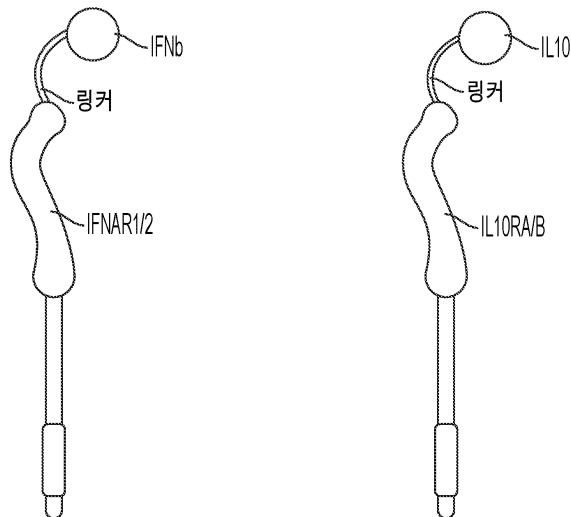
전체 청구항 수 : 총 82 항

(54) 발명의 명칭 자가-분극화 면역 세포

(57) 요약

본 개시내용은 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 및 융합 단백질을 포함하는 면역 세포의 사용 및 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 본 개시내용은 외인성 사이토카인 및 키메라 항원 수용체를 포함하는 변형된 면역 세포 및 상기 면역 세포의 사용 및 제조 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 39/4631 (2023.05)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 14/52 (2013.01)

C07K 14/7051 (2013.01)

C07K 14/715 (2013.01)

C07K 2319/02 (2013.01)

C07K 2319/50 (2013.01)

C12N 2510/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

사이토카인, 링커, 및 사이토카인 수용체를 포함하는 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포로서,
상기 변형된 면역 세포는 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포이고,
상기 사이토카인은 상기 사이토카인 수용체에 결합하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 융합 단백질이 막-결합된 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 링커가 유연한 링커인, 변형된 면역 세포.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커가 절단가능한 링커인, 변형된 면역 세포.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 키메라 항원 수용체 (CAR)를 추가로 포함하는, 변형된 면역 세포.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 신호 펩티드를 추가로 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 융합 단백질이, N-말단으로부터 C-말단까지, 상기 신호 펩티드, 상기 사이토카인, 상기 링커, 및 상기 사이토카인 수용체를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질이 표 2a, 표 2b, 표 3a, 표 3b, 표 6, 표 8, 또는 표 9로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 9

사이토카인, 링커, 및 사이토카인 수용체를 포함하는 융합 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 변형된 면역 세포로서,

상기 변형된 면역 세포는 줄기 세포, 대식세포, 단핵구 또는 수지상 세포이고,

상기 사이토카인은 상기 사이토카인 수용체에 결합하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 융합 단백질이 막-결합된 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 링커가 유연한 링커인, 변형된 면역 세포.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커가 절단가능한 링커인, 변형된 면역 세포.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 키메라 항원 수용체 (CAR)를 추가로 포함하는, 변형된 면역 세포.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 융합 단백질이 신호 펩티드를 추가로 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 융합 단백질이, N-말단으로부터 C-말단까지, 상기 신호 펩티드, 상기 사이토카인, 상기 링커, 및 상기 사이토카인 수용체를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 16

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 핵산이 표 10으로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 17

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 핵산이 표 11b로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 18

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 핵산이 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 19

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 핵산이 표 5a 또는 표 5b로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 20

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 핵산이 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 21

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 핵산이 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신호 펩티드가 CD8a, IgG κ , PDGFR- β , 유형 I 인터페론 (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21, IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ , 또는 IFN- κ), 유형 II 인터페론 (IFN- γ), 유형 III 인터페론 (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, 또는 IFN- λ 4), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, GM-CSF, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, M-CSF, TGF- β , IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2, IFNLR1, TNFR1, TNFR2, IL-1R1, IL-1R3, IL-6R α , gp130, IL-12R β 1, IL-12R β 2, IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-23R, CSF2-R α , CSF2-R β , IL-4R α , IL-4R α 1, IL-2R γ c, IL-10R1, IL-10R2, IL-13R α 1, IL-18R α , IL-18R β , CSF1-R, TGF- β R1, 또는 TGF- β R2 신호 펩티드이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이토카인이 전-염증성 사이토카인이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이토카인이 항-염증성 사이토카인이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 사이토카인이 유형 I 인터페론 (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21, IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ , 또는 IFN- κ), 유형 II 인터페론 (IFN- γ), 유형 III 인터페론 (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, 또는 IFN- λ 4), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, 또는 GM-CSF이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 사이토카인이 IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, M-CSF, 또는 TGF- β 이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 27

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이토카인이 유형 I 인터페론 (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21, IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ , 또는 IFN- κ), 유형 II 인터페론 (IFN- γ), 유형 III 인터페론 (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, 또는 IFN- λ 4), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, GM-CSF, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, M-CSF, 또는 TGF- β 이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 28

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이토카인 수용체가 전-염증성 사이토카인 수용체이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 29

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이토카인 수용체가 항-염증성 사이토카인 수용체이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 사이토카인 수용체가 IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2, IFNLR1, TNFR1, TNFR2, IL-1R1, IL-1R3, IL-6R α , gp130, IL-12R β 1, IL-12R β 2, IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-23R, CSF2-R α , 또는 CSF2-R β 이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 사이토카인 수용체가 IL-4R α , IL-4R α 1, IL-2R γ c, IL-10R1, IL-10R2, IL-13R α 1, IL-18R α , IL-18R β , CSF1-R, TGF- β R1, 또는 TGF- β R2이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 32

제1-3a항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이토카인 수용체가 IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2, IFNLR1, TNFR1, TNFR2, IL-1R1, IL-1R3, IL-6R α , gp130, IL-12R β 1, IL-12R β 2, IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-23R, CSF2-R α , CSF2-R β , IL-4R α , IL-4R α 1, IL-2R γ c, IL-10R1, IL-10R2, IL-13R α 1, IL-18R α , IL-18R β , CSF1-R, TGF- β R1, 또는 TGF- β R2이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커가 (G4S)_n 링커, 여기서 n = 1-5 (서열 번호: 170), 위트로우 링커, 및 링커 26으로 이루어진 군으로부터 선택된 링커이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 34

인터류킨 10 (IL-10), 링커, 및 인터류킨-10 수용체 (IL10R)를 포함하는 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포.

청구항 35

인터페론 베타 (IFN β), 링커, 및 인터페론- α/β 수용체 (IFNAR)를 포함하는 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 융합 단백질이 막-결합된 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 37

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 링커가 유연한 링커인, 변형된 면역 세포.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커가 절단가능한 링커인, 변형된 면역 세포.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 키메라 항원 수용체 (CAR)를 추가로 포함하는 변형된 면역 세포.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 변형된 면역 세포를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 42

사이토카인 및 사이토카인 수용체를 포함하는 융합 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 핵산 작제물.

청구항 43

제42항에 있어서, 키메라 항원 수용체 (CAR)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 추가로 포함하는 핵산 작제물.

청구항 44

제42항 또는 제43항의 핵산 작제물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 46

대상체에게 치료적 유효량의 제40항, 제41항, 제44항, 또는 제45항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 전달하는 것을 포함하는, 대상체에서의 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법.

청구항 47

사이토카인, 링커, 및 사이토카인 수용체를 포함하는 융합 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 핵산 작제물을 면역 세포에 전달하는 것을 포함하는, 면역 세포의 변형 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 링커가 유연한 링커인, 방법.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 상기 링커가 절단가능한 링커인, 방법.

청구항 50

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 핵산 작제물이 키메라 항원 수용체 (CAR)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 추가로 포함하는 것인, 방법.

청구항 51

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전달이 DNA, mRNA, 또는 화학적으로 변형된 mRNA로 전기천공 또는 형질감염을 포함하는 것인, 방법.

청구항 52

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전달이 아데노-연관 바이러스 (AAV) 벡터, 아데노바이러스 벡터, 또는 레트로바이러스 벡터로 형질도입을 포함하는 것인, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 레트로바이러스 벡터가 렌티바이러스 벡터 또는 감마레트로바이러스 벡터를 포함하는 것인, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 렌티바이러스 벡터가 Vpx 단백질로 패키징된 것인, 방법.

청구항 55

제52항에 있어서, 상기 아데노바이러스 벡터가 Ad2 벡터 또는 Ad5 벡터를 포함하는 것인, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 Ad5 벡터가 Ad5f35 아데노바이러스 벡터를 포함하는 것인, 방법.

청구항 57

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전달이 트랜스포존 기반 전달 또는 CRISPR 기반 표적화된 통합을 포함하는 것인, 방법.

청구항 58

외인성 사이토카인 및 키메라 항원 수용체 (CAR)를 포함하는 변형된 면역 세포로서,

상기 변형된 면역 세포는 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포이고,

상기 외인성 사이토카인은 전-염증성 사이토카인, 항-염증성 사이토카인, 또는 화학유인물 케모카인이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 외인성 사이토카인이 신호 펩티드를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, 상기 외인성 사이토카인이 표 2a, 표 2b, 표 6, 또는 표 8로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 61

외인성 사이토카인 및 키메라 항원 수용체 (CAR)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 변형된 면역 세포

로서,

상기 변형된 면역 세포는 줄기 세포, 대식세포, 단핵구 또는 수지상 세포이고,

상기 외인성 사이토카인은 전-염증성 사이토카인, 항-염증성 사이토카인, 또는 화학유인물 케모카인이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 외인성 사이토카인이 신호 펩티드를 추가로 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, 상기 하나 이상의 핵산이 표 4a, 표 4b, 표 7, 또는 표 11b로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 64

제61항 또는 제62항에 있어서, 상기 하나 이상의 핵산이 표 8로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 65

제61항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 핵산이 신호 펩티드를 인코딩하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 66

제62항 또는 제65항에 있어서, 상기 신호 펩티드가 CD8a, IgG κ , PDGFR- β , 유형 I 인터페론 (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21, IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ , 또는 IFN- κ), 유형 II 인터페론 (IFN- γ), 유형 III 인터페론 (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, 또는 IFN- λ 4), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, GM-CSF, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, M-CSF, TGF- β , IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2, IFNLR1, TNFR1, TNFR2, IL-1R1, IL-1R3, IL-6R α , gp130, IL-12R β 1, IL-12R β 2, IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-23R, CSF2-R α , CSF2-R β , IL-4R α , IL-4R α 1, IL-2R γ c, IL-10R1, IL-10R2, IL-13R α 1, IL-18R α , IL-18R β , CSF1-R, TGF- β R1, 또는 TGF- β R2 신호 펩티드 이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 67

제58항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 외인성 사이토카인이 유형 I 인터페론 (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21, IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ , 또는 IFN- κ), 유형 II 인터페론 (IFN- γ), 유형 III 인터페론 (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, 또는 IFN- λ 4), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, GM-CSF, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, M-CSF, TGF- β , CCL19, 또는 CXCL12이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 외인성 사이토카인이 IFN- γ , IL-10, CCL19, 또는 CXCL12이거나 이를 포함하는 것인, 변형된 면역 세포.

청구항 69

제58항 내지 제68항 중 어느 한 항의 변형된 면역 세포를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 70

제69항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 71

외인성 사이토카인 및 키메라 항원 수용체 (CAR)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 핵산 작제물.

청구항 72

제71항의 핵산 작제물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 73

제72항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 74

대상체에게 치료적 유효량의 제69항, 제70항, 제72항, 또는 제73항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 전달하는 것을 포함하는, 대상체에서의 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법.

청구항 75

외인성 사이토카인 및 키메라 항원 수용체 (CAR)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 핵산 작제물을 면역 세포에 전달하는 것을 포함하는, 면역 세포의 변형 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 전달이 DNA, mRNA, 또는 화학적으로 변형된 mRNA로 전기천공 또는 형질감염을 포함하는 것인, 방법.

청구항 77

제75항에 있어서, 상기 전달이 아데노-연관 바이러스 (AAV) 벡터, 아데노바이러스 벡터, 또는 레트로바이러스 벡터로 형질도입을 포함하는 것인, 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 레트로바이러스 벡터가 렌티바이러스 벡터 또는 감마레트로바이러스 벡터를 포함하는 것인, 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 렌티바이러스 벡터가 Vpx 단백질로 패키징된 것인, 방법.

청구항 80

제77항에 있어서, 상기 아데노바이러스 벡터가 Ad2 벡터 또는 Ad5 벡터를 포함하는 것인, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 Ad5 벡터가 Ad5f35 아데노바이러스 벡터를 포함하는 것인, 방법.

청구항 82

제50항에 있어서, 상기 전달이 트랜스포존 기반 전달 또는 CRISPR 기반 표적화된 통합을 포함하는 것인, 방법.

발명의 설명

배경 기술

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2021년 2월 2일에 제출된 미국 가특허 출원 제63/144,860호의 우선권 및 이익을 주장하며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 함유하며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 2022

년 1월 27일에 생성된 상기 ASCII 사본의 파일명은 2012851-0124_SL.txt 이고 크기는 569,792 바이트이다.

[0005] 배경

[0006] 대식세포는 면역 반응의 강력한 조절자이며 일반적으로 전-염증성 (M1) 또는 항-염증성 (M2) 표현형을 채택할 수 있다. M1/M2 대식세포의 정밀한 균형은 질환 및 부상에 대한 신체의 반응을 해결하는 데 중요하며, 다양한 질환은 조절장애를 갖는 M1/M2 표현형을 포함한다. 예를 들어, 중앙 미세환경 (TME)에서의 대식세포는 종종 종양을 보호하는 M2 표현형을 향해 편향되는 반면, 즉상경화 조직에서의 M1 대식세포는 플라크 진행을 촉진한다.

[0007] 따라서, 세포 요법을 위해 조작된 면역 세포의 M1/M2 분극화를 유전적으로 제어 및/또는 유지하는 방법을 확립할 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0008] 발명의 요약

[0009] 본 개시내용은, 무엇보다도, 외인성 사이토카인을 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 및/또는 수지상 세포)를 포함하는 조성물 및 그의 생성 방법을 포함한다. 본 개시내용은 또한, 무엇보다도, 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 및/또는 수지상 세포)를 포함하는 조성물 및 그의 생성 방법을 포함한다.

[0010] 본 개시내용은 사이토카인 기반 신호전달을 사용한 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 및/또는 수지상 세포) 표현형에 대한 유전적 제어를 확립하기 위한 시스템을 제공한다. 본 개시내용은, 특히, 면역 세포가 다량의 발현된 외인성 사이토카인을 생성할 수 있게 하는, 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 및/또는 수지상 세포)에서 전-염증성 (M1) 또는 항-염증성 (M2) 촉진 외인성 사이토카인과 키메라 항원 수용체 (CAR)의 공동발현을 제공한다. 추가로, 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 및/또는 수지상 세포)에서 전-염증성 (M1) 촉진 외인성 사이토카인 및 CAR의 공동발현은 면역 세포가 M1 표현형에 대해 "자가-분극화"할 수 있게 한다. 유사하게, 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 및/또는 수지상 세포)에서 항-염증성 (M2) 촉진 외인성 사이토카인 및 CAR의 공동발현은 면역 세포가 M2 표현형에 대해 "자가-분극화"할 수 있게 한다.

[0011] 본 개시내용은 또한, 특히, 전-염증성 (M1) 또는 항-염증성 (M2) 촉진 사이토카인이 그의 상응하는 수용체 서브 유닛 중 하나에 직접 융합되고, 그에 따라 사이토카인이 그의 테더링된 수용체에 분자내 결합하고 하류 신호전달을 유도할 수 있는 융합 단백질을 제공한다. 자연 발생 가용성 사이토카인과 달리, 본 개시내용의 테더링된 사이토카인은 단지 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 및/또는 수지상 세포)를 자극하도록 디자인되고; 수용체에 대한 직접적 융합은 세포막으로부터의 사이토카인 확산을 예방할 수 있고 높은 국소 농도로 인해 빠른 결합 동역학을 촉진할 수 있다. 이로써 이 테더링된 사이토카인-사이토카인 수용체 융합 단백질 디자인은, 주변 세포에 대한 세포독성 효과의 위험을 최소화하면서, 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 및/또는 수지상 세포)에 구성적 전-염증성 (M1) 또는 항-염증성 (M2) 촉진 신호를 제공할 수 있다.

[0012] 하나의 측면에서, 본 개시내용은 사이토카인, 링커, 및 사이토카인 수용체를 포함하는 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포를 제공하며, 여기서 변형된 면역 세포는 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포이고, 사이토카인은 사이토카인 수용체에 결합한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 막-결합된 것이다. 일부 구현예에서, 링커는 유연한 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 절단가능한 링커이다.

[0013] 일부 구현예에서, 변형된 면역 세포는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 추가로 포함한다.

[0014] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은, N-말단으로부터 C-말단까지, 신호 펩티드, 사이토카인, 링커, 및 사이토카인 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 표 2a, 표 2b, 표 3a, 표 3b, 표 6, 표 8, 또는 표 9로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0015] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 사이토카인, 링커, 및 사이토카인 수용체를 포함하는 융합 단백질을 인코딩 (encoding)하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 변형된 면역 세포를 제공하며, 여기서 변형된 면역 세포는 줄기 세포, 대식세포, 단핵구 또는 수지상 세포이고, 사이토카인은 사이토카인 수용체에 결합한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은 막-결합된 것이다. 일부 구현예에서, 링커는 유연한 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 절단가

능한 링커이다.

- [0016] 일부 구현예에서, 변형된 면역 세포는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 추가로 포함한다.
- [0017] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은, N-말단으로부터 C-말단까지, 신호 펩티드, 사이토카인, 링커, 및 사이토카인 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 핵산은 표 10으로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 핵산은 표 11a 또는 11b로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 핵산은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 핵산은 표 5a 또는 표 5b로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 핵산은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 핵산은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함한다.
- [0018] 일부 구현예에서, 신호 펩티드는 CD8a, IgG κ , PDGFR- β , 유형 I 인터페론 (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21, IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ , 또는 IFN- κ), 유형 II 인터페론 (IFN- γ), 유형 III 인터페론 (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, 또는 IFN- λ 4), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, GM-CSF, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, M-CSF, TGF- β , IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2, IFNLR1, TNFR1, TNFR2, IL-1R1, IL-1R3, IL-6R α , gp130, IL-12R β 1, IL-12R β 2, IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-23R, CSF2-R α , CSF2-R β , IL-4R α , IL-4R α 1, IL-2R γ c, IL-10R1, IL-10R2, IL-13R α 1, IL-18R α , IL-18R β , CSF1-R, TGF- β R1, 또는 TGF- β R2 신호 펩티드이거나 이를 포함한다.
- [0019] 일부 구현예에서, 사이토카인은 전-염증성 사이토카인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 항-염증성 사이토카인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 유형 I 인터페론 (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21, IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ , 또는 IFN- κ), 유형 II 인터페론 (IFN- γ), 유형 III 인터페론 (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, 또는 IFN- λ 4), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, 또는 GM-CSF이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, M-CSF, 또는 TGF- β 이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 유형 I 인터페론 (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21, IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ , 또는 IFN- κ), 유형 II 인터페론 (IFN- γ), 유형 III 인터페론 (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, 또는 IFN- λ 4), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, GM-CSF, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, M-CSF, 또는 TGF- β 이거나 이를 포함한다.
- [0020] 일부 구현예에서, 사이토카인 수용체는 전-염증성 사이토카인 수용체이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 수용체는 항-염증성 사이토카인 수용체이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 수용체는 IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2, IFNLR1, TNFR1, TNFR2, IL-1R1, IL-1R3, IL-6R α , gp130, IL-12R β 1, IL-12R β 2, IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-23R, CSF2-R α , 또는 CSF2-R β 이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 수용체는 IL-4R α , IL-4R α 1, IL-2R γ c, IL-10R1, IL-10R2, IL-13R α 1, IL-18R α , IL-18R β , CSF1-R, TGF- β R1, 또는 TGF- β R2이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 수용체는 IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2, IFNLR1, TNFR1, TNFR2, IL-1R1, IL-1R3, IL-6R α , gp130, IL-12R β 1, IL-12R β 2, IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-23R, CSF2-R α , CSF2-R β , IL-4R α , IL-4R α 1, IL-2R γ c, IL-10R1, IL-10R2, IL-13R α 1, IL-18R α , IL-18R β , CSF1-R, TGF- β R1, 또는 TGF- β R2이거나 이를 포함한다.
- [0021] 일부 구현예에서, 링커는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 링커이거나 이를 포함한다: (G4S) $_n$ 링커, 여기서 $n = 1-5$ (서열 번호: 170), 위트로우(Whitlow) 링커, 및 링커 26.
- [0022] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 인터류킨 10 (IL-10), 링커, 및 인터류킨-10 수용체 (IL10R)를 포함하는 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포를 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 인터페론 (IFN β), 링커, 및 인터페론- α/β 수용체 (IFNAR)를 포함하는 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포를 제공한다.
- [0023] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 막-결합된 것이다. 일부 구현예에서, 링커는 유연한 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 절단가능 링커이다.
- [0024] 일부 구현예에서, 변형된 면역 세포는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 추가로 포함한다.

- [0025] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 변형된 면역 세포를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.
- [0026] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 사이토카인 및 사이토카인 수용체를 포함하는 융합 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 핵산 작제물을 제공한다. 일부 구현예에서, 핵산 작제물은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 추가로 포함한다.
- [0027] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 핵산 작제물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.
- [0028] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은, 대상체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 약제학적 조성물을 전달하는 것을 포함하는, 대상체에서의 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- [0029] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 사이토카인, 링커, 및 사이토카인 수용체를 포함하는 융합 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 핵산 작제물을 면역 세포에 전달하는 것을 포함하는, 면역 세포의 변형 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 링커는 유연한 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 절단가능 링커이다. 일부 구현예에서, 핵산 작제물은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 전달은 DNA, mRNA, 또는 화학적으로 변형된 mRNA로 전기천공 또는 형질감염을 포함한다. 일부 구현예에서, 전달은 아데노-연관 바이러스 (AAV) 벡터, 아데노바이러스 벡터, 또는 레트로바이러스 벡터로 형질도입을 포함한다. 일부 구현예에서, 레트로바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터 또는 감마레트로바이러스 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 렌티바이러스 벡터는 Vpx 단백질로 패키징된다. 일부 구현예에서, 아데노바이러스 벡터는 Ad2 벡터 또는 Ad5 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, Ad5 벡터는 Ad5f35 아데노바이러스 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 전달은 트랜스포존 기반 전달 또는 CRISPR 기반 표적화된 통합을 포함한다.
- [0030] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 외인성 사이토카인 및 키메라 항원 수용체 (CAR)를 포함하는 변형된 면역 세포를 제공하며, 여기서 변형된 면역 세포는 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포이고, 외인성 사이토카인은 전-염증성 사이토카인, 항-염증성 사이토카인, 또는 화학유인물 케모카인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 외인성 사이토카인은 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 외인성 사이토카인은 표 2a, 표 2b, 표 6, 또는 표 8로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0031] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 외인성 사이토카인 및 키메라 항원 수용체 (CAR)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 변형된 면역 세포를 제공하며, 여기서 변형된 면역 세포는 줄기 세포, 대식세포, 단핵구 또는 수지상 세포이고, 외인성 사이토카인은 전-염증성 사이토카인, 항-염증성 사이토카인, 또는 화학유인물 케모카인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 외인성 사이토카인은 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 핵산은 표 4a, 표 4b, 표 7, 또는 표 11b로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 핵산은 표 8로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함한다.
- [0032] 일부 구현예에서, 하나 이상의 핵산은 신호 펩티드를 인코딩한다. 일부 구현예에서, 신호 펩티드는 CD8a, IgG κ , PDGFR- β , 유형 I 인터페론 (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21, IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ , 또는 IFN- κ), 유형 II 인터페론 (IFN- γ), 유형 III 인터페론 (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, 또는 IFN- λ 4), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, GM-CSF, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, M-CSF, TGF- β , IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2, IFNLR1, TNFR1, TNFR2, IL-1R1, IL-1R3, IL-6R α , gp130, IL-12R β 1, IL-12R β 2, IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-23R, CSF2-R α , CSF2-R β , IL-4R α , IL-4R α 1, IL-2R γ c, IL-10R1, IL-10R2, IL-13R α 1, IL-18R α , IL-18R β , CSF1-R, TGF- β R1, 또는 TGF- β R2 신호 펩티드이거나 이를 포함한다.
- [0033] 일부 구현예에서, 외인성 사이토카인은 유형 I 인터페론 (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21, IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ , 또는 IFN- κ), 유형 II 인터페론 (IFN- γ), 유형 III 인터페론 (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, 또는 IFN- λ 4), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, GM-CSF, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, M-CSF, TGF- β , CCL19, 또는 CXCL12이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 외인성 사이토카인은 IFN- γ , IL-10, CCL19, 또는 CXCL12이거나 이를 포함한다.
- [0034] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 외인성 사이토카인 및 CAR을 포함하는 본 개시내용의 변형된 면역 세포를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.

- [0035] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 외인성 사이토카인 및 키메라 항원 수용체 (CAR)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 핵산 작제물을 제공한다.
- [0036] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 외인성 사이토카인 및 CAR을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 본 개시내용의 핵산 작제물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다.
- [0037] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은, 대상체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 약제학적 조성물을 전달하는 것을 포함하는, 대상체에서의 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공하며, 여기서 약제학적 조성물은 외인성 사이토카인 및 CAR을 포함하는 본 개시내용의 변형된 면역 세포 또는 외인성 사이토카인 및 CAR을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 본 개시내용의 핵산 작제물을 포함한다.
- [0038] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 외인성 사이토카인 및 키메라 항원 수용체 (CAR)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 핵산 작제물을 면역 세포에 전달하는 것을 포함하는, 면역 세포의 변형 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 전달은 DNA, mRNA, 또는 화학적으로 변형된 mRNA로 전기천공 또는 형질감염을 포함한다. 일부 구현예에서, 전달은 아데노-연관 바이러스 (AAV) 벡터, 아데노바이러스 벡터, 또는 레트로바이러스 벡터로 형질도입을 포함한다. 일부 구현예에서, 레트로바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터 또는 감마레트로바이러스 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 렌티바이러스 벡터는 Vpx 단백질로 패키징된다. 일부 구현예에서, 아데노바이러스 벡터는 Ad2 벡터 또는 Ad5 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, Ad5 벡터는 Ad5f35 아데노바이러스 벡터를 포함한다. 일부 구현예에서, 전달은 트랜스포존 기반 전달 또는 CRISPR 기반 표적화된 통합을 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0039] 도면은 제한이 아닌, 단지 예시를 위한 것이다.
- 도 1은 IFN- β 및 IFNAR1/2 및 IL10 및 IL10RA/B를 포함하는 예시적인 융합 단백질을 나타낸다.
- 도 2는 신호 펩티드, 사이토카인, 링커 및 사이토카인 수용체를 포함하는 예시적인 융합 단백질 디자인을 나타내며, 여기서 사이토카인은 사이토카인 수용체에 결합한다. 도는 서열 번호: 175로서 "(GGGS) x "를 개시한다.
- 도 3a 및 도 3b는, 면역 세포 (예를 들어, 대식세포)로 융합 단백질 (및 선택적으로 CAR, 도 3b 참조)을 인코딩하는 작제물의 유전자 전달, 내인성 수용체와의 융합 단백질의 이량체화 및 전-염증성 (즉, M1) 상태로의 대식세포의 분극화를 포함하는, 본 개시내용의 예시적인 방법의 도시를 나타낸다.
- 도 4a 및 도 4b는, 면역 세포 (예를 들어, 대식세포)로 융합 단백질 (및 선택적으로 CAR, 도 4b 참조)을 인코딩하는 작제물의 유전자 전달, 내인성 수용체와의 융합 단백질의 이량체화 및 항-염증성 (즉, M2) 상태로의 대식세포의 분극화를 포함하는, 본 개시내용의 예시적인 방법의 도시를 나타낸다.
- 도 5a 및 도 5b는 신호 펩티드, FLAG 태그, 사이토카인, 링커, 사이토카인 수용체, P2A 펩티드 및 mCherry를 포함하는 예시적인 작제물을 나타낸다. 도 5a에서 항체는 FLAG 태그에 결합하고, 도 5b에서 항체는 사이토카인에 결합한다.
- 도 6a 및 도 6b는 플라스미드 DNA로 형질감염된 HEK293T 세포의 생존능 (도 6a) 및 HEK293T 세포에서의 융합 단백질의 표면 발현 (도 6b)을 보여주는 예시적인 그래프를 나타낸다.
- 도 7은 IFN β -IFNAR1 및 IL4-IL13R α 그룹에서의 항체에 의한 FLAG 태그의 검출과 mCherry 발현 사이의 상관관계를 보여주는 예시적인 그래프를 나타낸다.
- 도 8은 HEK293T 세포에서의 융합 단백질의 발현을 보여주는 예시적인 웨스턴 블롯을 나타낸다.
- 도 9는 신호 펩티드, FLAG 태그, 사이토카인, 링커, 사이토카인 수용체, P2A 펩티드 및 mCherry를 포함하는 예시적인 작제물을 나타낸다. 이 도는 또한 FLAG 태그에 결합하는 항체를 보여준다.
- 도 10a 및 도 10b는 융합 단백질을 포함하는 VPX-렌티바이러스로 형질도입된 대식세포의 생존능 (도 10a) 및 대식세포에서의 융합 단백질의 표면 발현 (도 10b)을 보여주는 예시적인 그래프를 나타낸다.
- 도 11a 및 도 11b는 융합 단백질을 포함하는 VPX-렌티바이러스로 형질도입된 대식세포에서의 생존능, P2A-mCherry 발현, 및 융합 단백질의 표면 발현을 보여주는 예시적인 그래프를 나타낸다.
- 도 12a 및 도 12b는 융합 단백질을 포함하는 VPX-렌티바이러스로 형질도입된 대식세포로부터의 전-염증성 (M1)

및 항-염증성 (M2) 마커의 발현을 보여주는 예시적인 그래프를 나타낸다.

도 13은 사이토카인 및 CAR을 인코딩하는 mRNA로 형질감염 후 대식세포의 생존능을 보여주는 예시적인 그래프를 나타낸다.

도 14는 사이토카인 및 CAR을 인코딩하는 mRNA로 형질감염 후 대식세포에서의 CAR 발현을 보여주는 예시적인 그래프를 나타낸다.

도 15는 사이토카인 및 CAR을 인코딩하는 mRNA로 형질감염 후 대식세포로부터의 IFN- γ 수준을 보여주는 예시적인 그래프를 나타낸다.

도 16은 사이토카인 및 CAR을 인코딩하는 mRNA로 형질감염 후 대식세포로부터의 IL-10 수준을 보여주는 예시적인 그래프를 나타낸다.

도 17은 사이토카인 및 CAR을 인코딩하는 mRNA로 형질감염 후 대식세포로부터의 CCL19 수준을 보여주는 예시적인 그래프를 나타낸다.

도 18은 사이토카인 및 CAR을 인코딩하는 mRNA로 형질감염 후 대식세포로부터의 CXCL12 수준을 보여주는 예시적인 그래프를 나타낸다.

도 19는 사이토카인 및 CAR을 인코딩하는 mRNA로 형질감염 후 대식세포로부터의 전-염증성 (M1) 마커 CD80 및 CD86의 수준을 보여주는 예시적인 그래프를 나타낸다.

도 20은 사이토카인 및 CAR을 인코딩하는 mRNA로 형질감염 후 대식세포로부터의 항-염증성 (M2) 마커 CD163 및 CD206의 수준을 보여주는 예시적인 그래프를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

본 발명을 더 쉽게 이해하기 위해, 먼저 특정 용어를 아래에 정의한다. 다음 용어 및 기타 용어에 대한 추가 정의는 본 명세서 전반에 걸쳐 제시된다. 본 발명의 배경을 설명하고 그 실시예에 관한 추가 세부사항을 제공하기 위해 본원에서 참조된 간행물 및 기타 참조 자료는 본원에 참조로 포함된다.

관사 "한" 및 "하나"는 본원에서 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)를 지칭하는 데 사용된다. 예로서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

대략 또는 **약**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대략" 또는 "약"은 하나 이상의 관심 값에 적용되는 것으로서 언급된 참조 값과 유사한 값을 지칭한다. 특정 구현예에서, 용어 "대략" 또는 "약"은 달리 언급되거나 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 언급된 참조 값의 어느 한 방향 (초과 또는 미만)에서 (이러한 수가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우는 제외)에서 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 그 미만 내에 속하는 값의 범위를 지칭한다.

활성화: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "활성화"는 검출가능한 세포 증식을 유도하기에 충분히 자극되었거나 이의 효과기 기능을 발휘하도록 자극된 세포, 예를 들어 단핵구, 대식세포 또는 수지상 세포의 상태를 지칭한다. 활성화는 또한 유도된 사이토카인 생성, 식균작용, 세포 신호전달, 표적 세포 사멸 및/또는 항원 처리 및 제시와 연관될 수 있다.

활성화된 단핵구/대식세포/수지상 세포: 본원에서 사용되는 바와 같이, "활성화된 단핵구/대식세포/수지상 세포"라는 용어는 특히 세포 분열을 겪거나 효과기 기능을 발휘하는 단핵구/대식세포/수지상 세포를 지칭한다. "활성화된 단핵구/대식세포/수지상 세포"라는 용어는 특히 효과기 기능을 수행하거나 식균작용, 사이토카인 분비, 증식, 유전자 발현 변화, 대사 변화 및 다른 기능을 포함하여 휴지 상태에서 볼 수 없는 활동을 발휘하는 세포를 지칭한다.

제제: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제제" (또는 "생물 제제" 또는 "치료제")는 본원에 기재된 변형된 세포에 의해 발현, 방출, 분비 또는 표적으로 전달될 수 있는 분자를 지칭한다. 제제는 핵산, 항생제, 항-염증제, 항체 또는 그의 단편, 항체 제제 또는 그의 단편, 성장 인자, 사이토카인, 효소, 단백질 (예를 들어, RNase 억제제), 펩티드, 융합 단백질, 합성 분자, 유기 분자 (예를 들어, 소분자), 탄수화물, 지질, 호르몬, 마이크로솜, 그의 유도체 또는 변형, 및 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 제제는 수용체, 항원 결정인자, 또는 표적 또는 표적 세포 상에 존재하는 다른 결합 부위와 같은 임의의 세포 모이머에 결합할 수

있다. 제제는 세포 내로 작용할 수 있는 세포로 확산되거나 운반될 수 있다.

[0047]

항체: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 특정 표적 항원에 대한 특이적 결합을 부여하기에 충분한 정규 면역글로불린 서열 요소를 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 당업계에서 공지된 바와 같이, 자연에서 생성된 온전한 항체는 일반적으로 "Y자형" 구조라고 하는 것으로 서로 연관된 2개의 동일한 중쇄 폴리펩티드 (각각 약 50 kD) 및 2개의 동일한 경쇄 폴리펩티드 (각각 약 25 kD)를 포함하는 약 150 kD 사량체 제제이다. 각 중쇄는 적어도 4개의 도메인 (각각 약 110개 아미노산 길이), 즉 아미노 말단 가변 (VH) 도메인 (Y 구조의 끝에 위치) 과 3개의 불변 도메인을 포함한다: CH1, CH2 및 카복시 말단 CH3 (Y 줄기의 바닥에 위치). "스위치"로 알려진 짧은 영역은 중쇄 가변 영역과 불변 영역을 연결한다. "힌지"는 CH2 및 CH3 도메인을 항체의 나머지에 연결한다. 이 힌지 영역에 있는 2개의 디설파이드 결합은 온전한 항체에서 2개의 중쇄 폴리펩티드를 서로 연결한다. 각 경쇄는 2개의 도메인, 즉 아미노 말단 가변 (VL) 도메인과 카복시 말단 불변 (CL) 도메인을 포함하고 다른 "스위치"에 의해 서로 분리된다. 온전한 항체 사량체는 중쇄와 경쇄가 단일 디설파이드 결합에 의해 서로 연결되어 있는 2개의 중쇄-경쇄 이량체를 포함하고; 2개의 다른 디설파이드 결합이 중쇄 힌지 영역을 서로 연결하여 이량체가 서로 연결되어 사량체가 형성된다. 자연적으로 생성된 항체도 전형적으로 CH2 도메인에서 글리코실화된다. 천연 항체의 각 도메인은 압축된 역평행 베타 배럴에서 서로에 대해 포장된 2개의 베타 시트 (예를 들어 3-, 4- 또는 5-가닥 시트)로 형성된 "면역글로불린 접합"을 특징으로 하는 구조를 가지고 있다. 각 가변 도메인은 "상보성 결정 영역" (CDR1, CDR2 및 CDR3)으로 알려진 3개의 초가변 루프와 4개의 다소 불변인 "프레임워크" 영역 (FR1, FR2, FR3 및 FR4)을 함유한다. 천연 항체가 접힐 때, FR 영역은 도메인에 대한 구조적 프레임워크를 제공하는 베타 시트를 형성하고 중쇄와 경쇄 모두의 CDR 루프 영역은 3차원 공간에서 결합되어 Y 구조의 끝에 위치한 단일 초가변 항원 결합 부위를 생성한다. 자연 발생 항체의 Fc 영역은 보체 시스템의 요소에 결합하고 또한 예를 들어 세포독성을 매개하는 효과기 세포를 포함하는 효과기 세포의 수용체에도 결합한다. Fc 수용체에 대한 Fc 영역의 친화성 및/또는 다른 결합 속성은 글리코실화 또는 다른 변형을 통해 조절될 수 있다. 일부 구현예에서, (예를 들어, CAR의 성분으로서) 본 발명에 따라 생성 및/또는 이용되는 항체는 변형되거나 조작된 글리코실화를 갖는 Fc 도메인을 비롯한 글리코실화된 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 천연 항체에서 발견되는 바와 같은 충분한 면역글로불린 도메인 서열을 포함하는 임의의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체는, 그러한 폴리펩티드가 자연적으로 생성되거나 (예를 들어, 항체에 반응하는 유기체에 의해 생성되거나), 또는 재조합 조작, 화학적 합성, 또는 다른 인공 시스템 또는 방법에 의해 생성되는 지 여부에 관계없이 "항체"로 지칭 및/또는 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 다클론성이다. 일부 구현예에서, 항체는 단클론성이다. 일부 구현예에서, 항체는 마우스, 토끼, 영장류 또는 인간 항체의 특징인 불변 영역 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 서열 요소는 당업계에 공지된 바와 같이 인간화, 영장류화, 키메라 등이다. 더욱이, 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 (달리 언급되거나 문맥상 명백하지 않은 한) 적절한 구현예에서 항체를 구조적 및 기능적 특징을 대안적인 제시로 활용하기 위한 임의의 당업계에 공지되거나 개발된 작제물 또는 형식을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 항체는 온전한 IgA, IgG, IgE 또는 IgM 항체; 이중- 또는 다중-특이적 항체 (예를 들어, Zybodies®, etc); 항체 단편 예컨대 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 및 단리된 CDR 또는 그의 세트; 단일 사슬 Fvs; 폴리펩티드-Fc 융합; 단일 도메인 항체 (예를 들어, 샤크 단일 도메인 항체 예컨대 IgNAR 또는 그의 단편); 카멜로이드 항체; 차폐된 항체 (예를 들어, Probodyes®); Small Modular ImmunoPharmaceuticals ("SMIPsTM"); 단일 사슬 또는 탠덤 디아바디 (TandAb®); VHHs; Anticalins®; Nanobodies® minibodies; BiTE®; 안키린 반복 단백질 또는 DARPINs®; Avimers®; DART; TCR 유사 항체; Adnectins®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®; MicroProteins; Fynomers®, Centyrins®, 및 KALBITOR®로부터 선택되지만 이에 제한되지 않는 형식이다. 일부 구현예에서, 항체는 자연적으로 생성되는 경우 가질 공유 변형 (예를 들어, 글리칸의 부착)이 결합될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 공유 변형 (예를 들어, 글리칸의 부착, 페이로드 [예를 들어, 검출가능한 모이어티, 치료적 모이어티, 촉매적 모이어티 등], 또는 다른 펜던트 기 [예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 등]를 함유할 수 있다.

[0048]

항체 제제: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체 제제"는 특정 항원에 특이적으로 결합하는 제제를 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어는 특이적 결합을 부여하기에 충분한 면역글로불린 구조 요소를 포함하는 임의의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체를 포괄한다. 예시적인 항체 제제는 단클론성 항체 또는 다클론성 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 마우스, 토끼, 영장류 또는 인간 항체의 특징인 하나 이상의 불변 영역 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 당업계에 공지된 바와 같이 인간화, 영장류화, 키메라 등의 하나 이상의 서열 요소를 포함할 수 있다. 많은 구현예에서, 용어 "항체 제제"는 항체를 구조적 및 기능적 특징을 대안적인 제시로 활용하기 위한 임의의 당업계에 공지되거나 개발된 작제물 또는 형식 중 하나 이상을 지칭하기 위해 사용된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 항체 제

제는 온전한 IgA, IgG, IgE 또는 IgM 항체; 이중- 또는 다중- 특이적 항체 (예를 들어, Zybodies®, etc); 항체 단편 예컨대 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 및 단리된 CDR 또는 그의 세트; 단일 사슬 Fvs; 폴리펩티드-Fc 융합; 단일 도메인 항체 (예를 들어, 샤크 단일 도메인 항체 예컨대 IgNAR 또는 그의 단편); 카멜로이드 항체; 차폐된 항체 (예를 들어, Probodies®); Small Modular ImmunoPharmaceuticals ("SMIPs™"); 단일 사슬 또는 탠덤 디아바디 (TandAb®); VHHs; Anticalins®; Nanobodies® minibodies; BiTE®; 안키린 반복 단백질 또는 DARPINs®; Avimers®; DART; TCR 유사 항체; Adnectins®; Affilins®; Transbodies®; Affibodies®; TrimerX®; MicroProteins; Fynomers®, Centyrins®; 및 KALBITOR®로부터 선택되지만 이에 제한되지 않는 형식이다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 자연적으로 생성되는 경우 가질 공유 변형 (예를 들어, 글리칸의 부착)이 결여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 공유 변형 (예를 들어, 글리칸의 부착, 페이로드 [예를 들어, 검출가능한 모이어티, 치료적 모이어티, 촉매적 모이어티 등], 또는 다른 펜던트 기 [예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 등]를 함유할 수 있다. 많은 구현예에서, 항체 제제는, 그의 아미노산 서열이 상보성 결정 영역 (CDR)으로서 당업자에 의해 인식되는 하나 이상의 구조적 요소를 포함하는 폴리펩티드이거나 이를 포함하고; 일부 구현예에서 항체 제제는 그의 아미노산 서열이 참조 항체에서 발견되는 것과 실질적으로 동일한 적어도 하나의 CDR (예를 들어, 적어도 하나의 중쇄 CDR 및/또는 적어도 하나의 경쇄 CDR)을 포함하는 폴리펩티드이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 포함된 CDR은 참조 CDR과 비교하여 동일하거나 1-5개의 아미노산 치환을 함유한다는 점에서 참조 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서 포함된 CDR은 참조 CDR과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 나타낸다는 점에서 참조 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서 포함된 CDR은 참조 CDR과 적어도 96%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 나타낸다는 점에서 참조 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서 포함된 CDR은 포함된 CDR 내의 적어도 하나의 아미노산이 참조 CDR과 비교하여 결실, 부가 또는 치환된다는 점에서 참조 CDR과 실질적으로 동일하지만, 포함된 CDR은 다르게는 참조 CDR의 것과 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서 포함된 CDR은 포함된 CDR 내의 1-5개의 아미노산이 참조 CDR과 비교하여 결실, 부가 또는 치환된다는 점에서 참조 CDR과 실질적으로 동일하지만, 포함된 CDR은 다르게는 참조 CDR의 것과 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서 포함된 CDR은 포함된 CDR 내의 적어도 하나의 아미노산이 참조 CDR과 비교하여 치환된다는 점에서 참조 CDR과 실질적으로 동일하지만, 포함된 CDR은 다르게는 참조 CDR의 것과 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서 포함된 CDR은 포함된 CDR 내의 1-5개의 아미노산이 참조 CDR과 비교하여 결실, 부가 또는 치환된다는 점에서 참조 CDR과 실질적으로 동일하지만, 포함된 CDR은 다르게는 참조 CDR의 것과 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 그의 아미노산 서열이 면역글로불린 가변 도메인으로서 당업자에 의해 인식되는 구조적 요소를 포함하는 폴리펩티드이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 면역글로불린 결합 도메인과 상동성 또는 대체로 상동성인 결합 도메인을 갖는 폴리펩티드 단백질이다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 그의 아미노산 서열이 면역글로불린 가변 도메인으로서 당업자에 의해 인식되는 구조적 요소를 포함하는 폴리펩티드가 아니고/거나 이를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 면역글로불린 구조적 요소 (예를 들어, 적어도 하나의 항원 결합 도메인을 포함하는 수용체 또는 다른 자연 발생 분자)를 포함하지 않는 분자 또는 조성물이거나 이를 포함할 수 있다.

[0049] **항체 단편**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체 단편"은 온전한 항체의 일부를 지칭하고 온전한 항체의 항원 결정 가변 영역을 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편, 선형 항체, scFv 항체, 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체 및 그의 인간 및 인간화 버전을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0050] **항체 중쇄**: 본원에서 사용되는 바와 같이, "항체 중쇄"라는 용어는 모든 항체 분자에 자연적으로 발생하는 형태로 존재하는 2가지 유형의 폴리펩티드 사슬 중 더 큰 것을 지칭한다.

[0051] **항체 경쇄**: 본원에서 사용되는 바와 같이, "항체 경쇄"라는 용어는 모든 항체 분자에 자연적으로 발생하는 형태로 존재하는 2가지 유형의 폴리펩티드 사슬 중 더 작은 것을 지칭한다.

[0052] **합성 항체**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "합성 항체"는 재조합 DNA 기술을 사용하여 생성된 항체, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 박테리오파지에 의해 발현되는 항체를 지칭한다. 이 용어는 또한 항체를 인코딩하는 DNA 분자의 합성에 의해 생성되고 DNA 분자가 항체 단백질, 또는 항체를 특정하는 아미노산 서열을 발현하는 항체를 의미하는 것으로 해석되어야 하며, 여기서 DNA 또는 아미노산 서열은 이용가능하고 당업계에 잘 알려진 합성 DNA 또는 아미노산 서열 기술을 사용하여 획득된다.

[0053] **항원**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항원" 또는 "Ag"는 면역 반응을 유발할 수 있는 분자를 지칭한다. 이 면역 반응은 항체 생성, 특정 면역학적 적격 세포의 활성화 또는 둘 다를 포함할 수 있다. 당업자는 사실상 모든 단백질 또는 펩티드를 포함하는 모든 거대분자가 항원으로 작용할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 항원은

재조합 또는 게놈 DNA에서 유도될 수 있다. 당업자는 면역 반응을 유도하는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 부분적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 임의의 DNA가 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항원"을 인코딩한다는 것을 이해할 것이다. 또한, 당업자는 항원이 유전자의 전장 뉴클레오티드 서열에 의해서만 인코딩될 필요가 없음을 이해할 것이다. 본 발명이 하나 초과의 유전자의 부분적인 뉴클레오티드 서열의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는다는 것과 이러한 뉴클레오티드 서열이 원하는 면역 반응을 유도하기 위해 다양한 조합으로 배열된다는 것은 명백하다. 더욱이, 당업자는 항원이 "유전자"에 의해 인코딩될 필요가 전혀 없음을 이해할 것이다. 항원이 합성되어 생성될 수 있거나 생물학적 샘플로부터 유도될 수 있다는 것은 명백하다. 이러한 생물학적 샘플은 조직 샘플, 종양 샘플, 세포 또는 생물학적 유체를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0054] **항-종양 효과:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항-종양 효과"는 종양 부피 감소, 종양 세포 수 감소, 전이 수 감소, 기대 수명 증가, 또는 암성 상태와 연관된 다양한 생리적 증상의 개선으로 나타날 수 있는 생물학적 효과를 지칭한다. "항-종양 효과"는 또한 종양 발생을 처음부터 예방하는 본 발명의 펩티드, 폴리뉴클레오티드, 세포 및 항체의 능력에 의해 나타날 수 있다.

[0055] **자가:** 본원에서 사용되는 바와 같이, "자가"라는 용어는 나중에 동일한 개체에게 재도입될 개체로부터 유도된 임의의 물질을 지칭한다.

[0056] **동종이형:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "동종이형"은 동일한 종의 상이한 동물로부터 유도된 임의의 물질 (예를 들어, 세포 집단)을 지칭한다.

[0057] **이종:** 본원에서 사용되는 바와 같이, "이종"이라는 용어는 상이한 종의 동물로부터 유도된 임의의 물질 (예를 들어, 세포 집단)을 지칭한다.

[0058] **암:** 본원에서 사용되는 바와 같이, "암"이라는 용어는 비정상적인 세포의 신속하고 제어되지 않는 성장을 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 암세포는 국소적으로 또는 혈류와 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 퍼질 수 있다. 다양한 암의 예는 유방암, 전립선암, 난소암, 자궁경부암, 피부암, 췌장암, 결장직장암, 신장암, 간암, 뇌암, 림프종, 백혈병, 폐암 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 암은 수질 갑상선 암종이다.

[0059] **보존적 서열 변형:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "보존적 서열 변형"은 아미노산 서열을 함유하는 항체의 결합 특성에 상당한 영향을 미치지거나 변경시키지 않는 아미노산 변형을 지칭한다. 그러한 보존적 변형에는 아미노산 치환, 첨가 및 결실이 포함된다. 부위 지정 돌연변이유발 및 PCR 매개 돌연변이유발과 같은 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 다양한 구현예와 양립가능한 항체에 변형을 도입할 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기 패밀리는 당업계에 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄 (예를 들어, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄 (예를 들어, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함한다. 따라서, 항체의 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있고 변경된 항체는 본원에 기재된 기능적 검정을 사용하여 항원에 결합하는 능력에 대해 테스트될 수 있다.

[0060] **공동자극 리간드:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "공동자극 리간드"는 단핵구/대식세포/수지상 세포 상의 동족 공동자극 분자에 특이적으로 결합하여 증식, 활성화, 분화 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 단핵구/대식세포/수지상 세포 반응을 매개하는 신호를 제공하는 항원 제시 세포 (예를 들어, APC, 수지상 세포, B 세포 등) 상의 분자를 지칭한다. 공동자극 리간드는 CD7, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), PD-L1, PD-L2, 4-1BBL, OX40L, 유도성 공동자극 리간드 (ICOS-L), 세포간 부착 분자 (ICAM), CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림프독소 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, HVEM, 톨(Toll) 리간드 수용체에 결합하는 작용제 또는 항체 및 B7-H3와 특이적으로 결합하는 리간드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 공동자극 리간드는 또한 특히 CD27, CD28, 4-1BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 연관 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드를 포함하지만 이에 제한되지 않는 것과 같은 단핵구/대식세포/수지상 세포 상에 존재하는 공동자극 분자와 특이적으로 결합하는 항체를 포괄한다.

[0061] **세포독성:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "세포독성(cytotoxic)" 또는 "세포독성(cytotoxicity)"은 세포를 죽이거나 손상시키는 것을 지칭한다. 한 구현예에서, 대사적으로 향상된 세포의 세포독성, 예를 들어 대식세포

의 증가된 세포용해 활성이 개선된다.

- [0062] **유효량**: 본원에서 사용되는 바와 같이, "유효량" 및 "치료적 유효량"은 상호교환가능하며, 특정 생물학적 결과를 달성하거나 제조, 치료 또는 예방 이점을 제공하는 데 효과적인 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 제형, 물질 또는 조성물의 양을 의미한다. 이러한 결과는 당업계에 적합한 임의의 수단에 의해 측정된 바와 같은 항-종양 활성을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [0063] **효과기 기능**: 본원에서 사용되는 바와 같이, "효과기 기능" 또는 "효과기 활성"은 면역 세포의 자극에 반응하여 면역 세포에 의해 수행되는 특정 활성을 지칭한다. 예를 들어, 식균작용에 의해 세포 잔해, 이물질, 미생물, 암 세포 및 다른 건강에 해로운 세포를 삼키고 소화하는 대식 세포의 효과기 기능.
- [0064] **인코딩**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인코딩"은 뉴클레오타이드의 한정된 서열 (즉, rRNA, tRNA 및 mRNA) 또는 아미노산의 한정된 서열을 갖는 생물학적 과정에서 다른 중합체 및 거대분자의 합성을 위한 주형으로서 작용하는 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 유전자, cDNA 또는 mRNA 내의 뉴클레오타이드의 특정 서열의 고유한 특성 및 그로부터 생성된 생물학적 특성을 지칭한다. 따라서 해당 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 다른 생물학적 시스템에서 단백질을 생성하는 경우 유전자는 단백질을 인코딩한다. 뉴클레오타이드 서열이 mRNA 서열과 동일하고 통상적으로 서열 목록에 제공되는 코딩 가닥, 및 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로서 사용되는 비-코딩 가닥 둘 다는 단백질 또는 그 유전자의 다른 생성물 또는 cDNA를 인코딩하는 것으로 지칭될 수 있다.
- [0065] **내인성**: 본원에서 사용되는 바와 같이, "내인성"은 특정 유기체, 세포, 조직 또는 시스템으로부터 또는 내부에서 생성된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0066] **외인성**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "외인성"은 특정 유기체, 세포, 조직 또는 시스템으로부터 도입되거나 외부에서 생성된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0067] **확장하다**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "확장하다"는 세포, 예를 들어 단핵구, 대식세포 및/또는 수지상 세포의 수의 증가에서와 같이 수의 증가를 지칭한다. 한 구현예에서, 생체외에서 확장된 단핵구, 대식세포 또는 수지상 세포는 배양물에 원래 존재하는 수에 비해 수가 증가한다. 또 다른 구현예에서, 생체외에서 확장된 단핵구, 대식세포 또는 수지상 세포는 배양물에서 다른 세포 유형에 비해 수가 증가한다. 일부 구현예에서, 확장은 생체 내에서 일어날 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "생체외"는 살아있는 유기체 (예를 들어, 인간)로부터 제거되고 유기체 외부에서 (예를 들어, 배양 접시, 시험관 또는 생물반응기에서) 증식된 세포를 지칭한다.
- [0068] **발현**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 핵산 서열의 "발현"이라는 용어는 핵산 서열로부터 임의의 유전자 산물의 생성을 지칭한다. 일부 구현예에서, 유전자 산물은 전사체일 수 있다. 일부 구현예에서, 유전자 산물은 폴리펩티드일 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 서열의 발현은 다음 중 하나 이상을 수반한다: (1) (예를 들어, 전사에 의해) DNA 서열로부터 RNA 주형의 생성; (2) (예를 들어 스플라이싱, 편집, 5' 캡 형성 및/또는 3' 말단 형성에 의해) RNA 전사체의 처리; (3) RNA를 폴리펩티드 또는 단백질로 번역; 및/또는 (4) 폴리펩티드 또는 단백질의 번역 후 변형.
- [0069] **발현 벡터**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "발현 벡터"는 발현될 뉴클레오타이드 서열에 작동가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 지칭한다. 발현 벡터는 발현을 위한 충분한 시스 작용 요소를 포함하고; 발현을 위한 다른 요소는 숙주 세포에 의해 또는 시험관내 발현 시스템에서 공급될 수 있다. 발현 벡터는 코스미드, 플라스미드 (예를 들어, 네이키드 또는 리포솜에 함유됨) 및 바이러스 (예를 들어, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노 연관 바이러스)와 같은 당업계에 공지된 모든 것들을 포함한다.
- [0070] **단편**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단편" 또는 "부분"은 전체의 개별 부분을 포함하지만 전체 구조에서 발견되는 하나 이상의 모이어티가 결여된 구조를 지칭한다. 일부 구현예에서, 단편은 이러한 별개의 부분으로 구성된다. 일부 구현예에서, 단편은 전체에서 발견되는 특징적인 구조적 요소 또는 모이어티로 구성되거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 뉴클레오타이드 단편은 전체 뉴클레오타이드에서 발견되는 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 또는 그 초과 개의 단량체성 단위 (예를 들어, 핵산)를 포함하거나 그로 구성된다. 일부 구현예에서, 뉴클레오타이드 단편은 전체 뉴클레오타이드에서 발견되는 단량체성 단위 (예를 들어,

잔기)의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 25%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 초과를 포함하거나 그로 구성된다. 전체 물질 또는 독립체는 일부 구현 예에서 전체의 "모체"로 지칭될 수 있다.

[0071]

상동성: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "상동성"은 중합체성 분자 사이, 예를 들어 핵산 분자 (예를 들어 DNA 분자 및/또는 RNA 분자) 사이 및/또는 폴리펩티드 분자 사이의 전반적인 관련성을 지칭한다. 일부 구현예에서, 중합체성 분자는 그 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70 %, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일한 경우 서로 "상동성"인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 중합체성 분자는 그 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70 %, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 유사한 경우 서로 "상동성"인 것으로 간주된다 (예를 들어 해당 위치에 관련된 화학적 특성을 가진 잔기를 함유함). 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 어떤 잔기가 서로 다른 서열에서 서로 "해당"하는지 고려할 때 다른 것에 비해 하나의 서열에서 지정된 길이의 갭을 허용하는 것을 포함하여 서열의 상동성 정도를 결정하기 위해 서열의 비교를 허용하는 다양한 알고리즘을 사용할 수 있다. 예를 들어, 2개의 핵산 서열 사이의 퍼센트 상동성의 계산은 최적의 비교 목적을 위해 2개의 서열을 정렬함으로써 수행될 수 있다 (예를 들어, 최적의 정렬을 위해 제1 및 제2 핵산 서열 중 하나 또는 둘 다에 갭이 도입될 수 있고, 비-상응 서열은 비교 목적으로 무시할 수 있다). 특정 구현예에서, 비교 목적을 위해 정렬된 서열의 길이는 참조 서열 길이의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 실질적으로 100%이다. 그 다음 해당 뉴클레오티드 위치의 뉴클레오티드를 비교한다. 제1 서열의 위치가 제2 서열의 해당 위치와 동일한 뉴클레오티드에 의해 점유되면, 분자는 그 위치에서 동일하고; 제1 서열의 위치가 제2 서열의 해당 위치와 유사한 뉴클레오티드에 의해 점유되면 분자는 그 위치에서 유사하다. 2개의 서열 사이의 퍼센트 상동성은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려하여, 서열에 의해 공유되는 동일하고 유사한 위치의 수의 함수이다.

[0072]

동일성: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "동일성"은 2개의 중합체성 분자 사이, 특히 2개의 아미노산 분자 사이, 예컨대 2개의 폴리펩티드 분자 사이의 서브유닛 서열 동일성을 지칭한다. 2개의 아미노산 서열이 동일한 위치에 동일한 잔기를 갖는 경우; 예를 들어, 2개의 폴리펩티드 분자 각각의 위치가 아르기닌에 의해 점유된다면, 그 위치에서 동일하다. 2개의 아미노산 서열이 정렬에서 동일한 위치에 동일한 잔기를 갖는 동일성 또는 정도는 종종 백분율로 표시된다. 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성은 일치하거나 동일한 위치의 수의 직접적인 함수이고; 예를 들어, 2개의 서열의 위치 중 절반 (예를 들어, 길이가 10개 아미노산인 중합체의 5개 위치)이 동일한 경우, 2개의 서열은 50% 동일하고; 위치의 90% (예를 들어 10개 중 9개)가 일치하거나 동일한 경우, 두 아미노산 서열은 90% 동일하다.

[0073]

실질적인 동일성: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "실질적 동일성"은 아미노산 또는 핵산 서열 사이의 비교를 지칭한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 2개의 서열은 일반적으로 해당 위치에 동일한 잔기를 함유하는 경우 "실질적으로 동일한" 것으로 간주된다. 당업계에 잘 알려진 바와 같이, 아미노산 또는 핵산 서열은 뉴클레오티드 서열에 대한 BLASTN 및 아미노산 서열에 대한 BLASTP, 갭핑된 BLAST 및 PSI-BLAST와 같은 상업적 컴퓨터 프로그램에서 이용가능한 것을 포함하는 임의의 다양한 알고리즘을 사용하여 비교될 수 있다. 일부 구현예에서, 2개의 서열은, 해당 잔기의 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 해당 잔기의 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과가 잔기의 관련 스트레치에 대해 동일한 경우 실질적으로 동일한 것으로 간주된다. 일부 구현예에서 관련 스트레치는 완전한 서열이다. 일부 구현예에서, 관련 스트레치는 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 또는 그 초과 개의 잔기이다. CDR의 맥락에서, "실질적인 동일성"에 대한 언급은 전형적으로 참조 CDR과 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 CDR을 지칭한다.

[0074]

면역 세포: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "면역 세포"는 면역 반응, 예를 들어 면역 반응의 촉진에 관여하는 세포를 지칭한다. 면역 세포의 예는 대식세포, 단핵구, 수지상 세포, 호중구, 호산구, 비만 세포, 혈소판, 큰 과립 림프구, 랑게르한스 세포, 자연 살해 (NK) 세포, T-림프구, 또는 B-림프구를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 면역 세포 (예를 들어 대식세포, 단핵구 또는 수지상 세포)의 공급원은 대상체로부터 얻을 수 있다.

[0075]

면역 반응: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "면역 반응"은 림프구가 항원 분자를 이물질로 식별하고 항체 형성을 유도하고/하거나 림프구를 활성화하여 항원을 제거할 때 발생하는 항원에 대한 세포 및/또는 전신 반응을 지칭한다.

- [0076] **면역글로불린**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "면역글로불린" 또는 "Ig"는 항체로서 기능하는 단백질 부류를 지칭한다. B 세포에 의해 발현되는 항체는 때때로 BCR (B 세포 수용체) 또는 항원 수용체로 언급된다. 이 부류의 단백질에 포함된 다섯 가지 구성원은 IgA, IgG, IgM, IgD 및 IgE이다. IgA는 타액, 눈물, 모유, 위장 분비물, 호흡기 및 비노생식관의 점액 분비물과 같은 체액 분비물에 존재하는 일차 항체이다. IgG는 가장 일반적인 순환 항체이다. IgM은 대부분의 대상체에서 일차 면역 반응에서 생성되는 주요 면역글로불린이다. 응집, 보체 고정 및 기타 항체 반응에서 가장 효율적인 면역글로불린이며 박테리아 및 바이러스에 대한 방어에 중요하다. IgD는 알려진 항체 기능이 없지만 항원 수용체 역할을 할 수 있는 면역글로불린이다. IgE는 알러지항원에 노출되면 비만 세포와 호염기구에서 매개체를 방출하여 즉각적인 과민성을 매개하는 면역글로불린이다.
- [0077] **단리된**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단리된"은 자연 상태에서부터 변경되거나 제거된 것을 지칭한다. 예를 들어, 살아있는 동물에서 자연적으로 존재하는 핵산 또는 펩티드는 "단리"되지 않지만, 동일한 핵산 또는 펩티드는 자연적 상태의 공존 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 분리되어 "단리"된다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 정제된 형태로 존재할 수 있거나, 예를 들어 숙주 세포와 같은 비-천연 환경에 존재할 수 있다.
- [0078] **변형된**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "변형된"은 본 발명의 분자 또는 세포의 변화된 상태 또는 구조를 지칭한다. 분자는 화학적, 구조적, 기능적 등 다양한 방식으로 변형될 수 있다. 세포는 핵산 도입을 통해 변형될 수 있다.
- [0079] **조절하는**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절하는"은 치료 또는 화합물의 부재 하에 대상체에서 반응의 수준 및/또는 특성과 비교하고/하거나 동일하지만 치료되지 않은 대상체에서 반응의 수준 및/또는 특성과 비교된 대상체에서 반응 수준의 검출가능한 증가 또는 감소 및/또는 반응 특성의 변화를 중재하는 것을 지칭한다. 이 용어는 자연 신호 또는 반응을 교란 및/또는 영향을 미침으로써 대상체, 바람직하게는 인간에서 유익한 치료 반응을 매개하는 것을 포괄한다.
- [0080] **핵산**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "핵산"은 적어도 3개의 뉴클레오타이드의 중합체를 지칭한다. 일부 구현예에서 핵산은 DNA를 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 RNA를 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 단일 가닥이다. 일부 구현예에서, 핵산은 이중 가닥이다. 일부 구현예에서, 핵산은 단일 및 이중 가닥 부분 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 하나 이상의 포스포디에스테르 연결을 포함하는 백본을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 포스포디에스테르 및 비-포스포디에스테르 연결을 모두 포함하는 백본을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 핵산은 예를 들어 "펩티드 핵산"에서와 같이 하나 이상의 포스포로티오에이트 또는 5'-N-포스포르아미다이트 연결 및/또는 하나 이상의 펩티드 결합을 포함하는 백본을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 하나 이상 또는 모든 천연 잔기 (예를 들어, 아데닌, 시토신, 테옥시아데노신, 테옥시시티딘, 테옥시구아노신, 테옥시티미딘, 구아닌, 티민, 우라실)를 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 하나 이상 또는 모든 비-천연 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 비-천연 잔기는 뉴클레오시드 유사체 (예를 들어, 2-아미노아데노신, 2-티오티미딘, 이노신, 피콜로-피리미딘, 3-메틸 아데노신, 5-메틸시티딘, C-5 프로피닐-시티딘, C-5 프로피닐-우리딘, 2-아미노아데노신, C5-브로모우리딘, C5-플루오로우리딘, C5-요오도우리딘, C5-프로피닐-우리딘, C5-프로피닐-시티딘, C5-메틸시티딘, 2-아미노아데노신, 7-테아자아데노신, 7-테아자구아노신, 8-옥소아데노신, 8-옥소구아노신, 0 (6)-메틸구아닌, 2-티오시티딘, 메틸화된 염기, 삽입된 염기, 및 이들의 조합)을 포함한다. 일부 구현예에서, 비-천연 잔기는 천연 잔기에 있는 것과 비교하여 하나 이상의 변형된 당 (예를 들어, 2'-플루오로리보스, 리보스, 2'-테옥시리보스, 아라비노오스, 및 핵소스)을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 RNA 또는 폴리펩티드와 같은 기능적 유전자 산물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 핵산은 하나 이상의 인트론을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 핵산은 천연 공급원으로부터의 분리, 효소 합성 (예를 들어, 상보적 주형에 기초한 중합, 예를 들어, 생체내 또는 시험관내, 재조합 세포 또는 시스템에서의 재생산에 의해), 또는 화학적 합성에 의해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 그 잔기 길이는 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 또는 그 초과이다.
- [0081] **작동가능하게 연결된**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "작동가능하게 연결된"은 예를 들어 조절 서열과 이중성 핵산 서열의 발현을 초래하는 이중성 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 지칭한다. 예를 들어, 제1 핵산 서열이 제2 핵산 서열과 기능적 관계로 배치될 때 제1 핵산 서열은 제2 핵산 서열과 작동가능하게 연결된다. 예를 들어, 프로모터가 코딩 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미친다면 프로모터는 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 것이다. 일반적으로 작동가능하게 연결된 DNA 서열은 인접하고, 필요한 경우 동일한 해독 프레임에서 2개의 단

백질 코딩 영역을 연결해야 한다.

[0082]

과발현된 종양 항원: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "과발현된" 종양 항원 또는 종양항원의 "과발현"은 해당 조직 또는 기관에서 정상 세포의 발현 수준에 비해 환자의 특정 조직 또는 기관 내에서 고형종양과 같은 질환 부위의 세포에서 종양 항원의 비정상 수준의 발현을 지칭한다. 종양 항원의 과발현을 특징으로 하는 고형 종양 또는 혈액학적 악성종양을 갖는 환자는 당업계에 공지된 표준 검정에 의해 결정될 수 있다.

[0083]

폴리뉴클레오티드: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리뉴클레오티드"는 뉴클레오티드 사슬을 지칭한다. 또한 핵산은 뉴클레오티드의 중합체이다. 따라서, 본원에서 사용되는 핵산 및 폴리뉴클레오티드는 상호교환가능하다. 당업자는 핵산이 단량체 "뉴클레오티드"로 가수분해될 수 있는 폴리뉴클레오티드라는 일반적인 지식을 가지고 있다. 단량체 뉴클레오티드는 뉴클레오시드로 가수분해될 수 있다. 본원에서 사용되는 폴리뉴클레오티드는 비제한적으로 재조합 수단, 즉 통상의 클로닝 기술 및 PCRTM 등을 사용한 재조합 라이브러리 또는 세포 계능으로부터의 핵산 서열의 클로닝, 및 합성 수단을 포함한 관련 기술분야에서 이용가능한 임의의 수단에 의해 획득되는 모든 핵산 서열을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0084]

폴리펩티드: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리펩티드"는 전형적으로 펩티드 결합에 의해 연결된 잔기 (예를 들어, 아미노산)의 임의의 중합체 사슬을 지칭한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 자연에서 발생하는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 자연에서 발생하지 않은 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 사람의 손의 작용을 통해 디자인 및/또는 생성된다는 점에서 조작된 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 천연 아미노산, 비-천연 아미노산, 또는 둘 모두를 포함하거나 그로 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 천연 아미노산만 또는 비-천연 아미노산만을 포함하거나 그로 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 D-아미노산, L-아미노산, 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 D-아미노산만을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 L-아미노산만을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 하나 이상의 펜던트 기 또는 다른 변형, 예를 들어, 폴리펩티드의 N-말단, 폴리펩티드의 C-말단, 또는 이들의 임의의 조합에서 하나 이상의 아미노산 측쇄에 변형 또는 부착된 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 펜던트 기 또는 변형은 아세틸화, 아미드화, 지질화, 메틸화, 페길화 등 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 환형일 수 있고/있거나 환형 부분을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 환형이 아니고/있거나 임의의 환형 부분을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 선형이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 스테이플링된 폴리펩티드일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 용어 "폴리펩티드"는 참조 폴리펩티드, 활성 또는 구조의 명칭에 첨부될 수 있으며; 이러한 경우 관련 활성 또는 구조를 공유하는 폴리펩티드를 지칭하기 위해 본원에서 사용되며, 따라서 동일한 부류 또는 폴리펩티드 패밀리의 구성원으로 간주될 수 있다. 이러한 각각의 부류에 대해, 본 명세서는 아미노산 서열 및/또는 기능이 공지된 부류 내의 예시적인 폴리펩티드를 제공하고/하거나 당업자는 알고 있을 것이고; 일부 구현예에서, 이러한 예시적인 폴리펩티드는 폴리펩티드 부류 또는 패밀리에 대한 참조 폴리펩티드이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 부류 또는 패밀리의 구성원은 상당한 서열 상동성 또는 동일성을 나타내고, 공통 서열 motif (예를 들어, 특징적인 서열 요소)를 공유하고/하거나 공통 활성 (일부 구현예에서 필적할만한 수준 또는 지정된 범위 내에서)을 부류의 참조 폴리펩티드와; 일부 구현예에서 부류 내의 모든 폴리펩티드와 공유한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 구성원 폴리펩티드는 적어도 약 30-40%이고 종종 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과인 참조 폴리펩티드와의 서열 상동성 또는 동일성의 전체 정도를 나타내고/내거나 초고 서열 동일성, 종종 90% 또는 심지어 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 초과를 나타내는 적어도 하나의 영역 (예를 들어, 일부 구현예에서 특징적인 서열 요소이거나 이를 포함할 수 있는 보존적 영역)을 포함한다. 이러한 보존된 영역은 일반적으로 적어도 3-4개, 종종 최대 20개 이상의 아미노산을 포함하고; 일부 구현예에서, 보존된 영역은 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 그 초과 개의 인접 아미노산의 적어도 하나의 스트레치를 포괄한다. 일부 구현예에서, 유용한 폴리펩티드는 모 폴리펩티드의 단편을 포함하거나 그로 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 유용한 폴리펩티드는 복수의 단편을 포함하거나 그로 구성될 수 있으며, 이들 각각은 관심 폴리펩티드에서 발견되는 것보다 서로에 대해 상이한 공간적 배열로 동일한 모 폴리펩티드에서 발견되어 (예를 들어, 모체에서 직접 연결되는 단편은 관심 폴리펩티드에서 공간적으로 분리될 수 있거나 그 반대일 수 있고/있거나 단편은 모체와 관심 폴리펩티드에서 다른 순서로 존재할 수 있음), 관심 있는 폴리펩티드는 모 폴리펩티드의 유도체이다.

[0085]

단백질: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단백질"은 폴리펩티드 (즉, 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 적어도 2개의 아미노산의 스트링)을 지칭한다. 단백질은 아미노산 이외의 모이어티 (예를 들어, 당단백질, 프로테오

글리칸 동일 수 있음)를 포함할 수 있고/있거나 달리 처리되거나 변형될 수 있다. 당업자는 "단백질"이 세포에 의해 생성된 완전한 폴리펩티드 사슬 (신호 서열을 갖거나 갖지 않음)이거나 그의 특징적인 부분일 수 있음을 인식할 것이다. 당업자는 단백질이 때때로 예를 들어 하나 이상의 디설파이드 결합에 의해 연결되거나 다른 수단에 의해 회합된 하나 초과 폴리펩티드 사슬을 포함할 수 있음을 이해할 것이다. 폴리펩티드는 L-아미노산, D-아미노산, 또는 둘 모두를 함유할 수 있고 당업계에 공지된 임의의 다양한 아미노산 변형 또는 유사체를 함유할 수 있다. 유용한 변형은 예를 들어 말단 아세틸화, 아미드화, 메틸화 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 단백질은 천연 아미노산, 비-천연 아미노산, 합성 아미노산 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 용어 "펩티드"는 일반적으로 약 100개 미만의 아미노산, 약 50개 미만의 아미노산, 20개 미만의 아미노산 또는 10개 미만의 아미노산 길이를 갖는 폴리펩티드를 지칭하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 단백질은 항체, 항체 단편, 그의 생물학적 활성 부분 및/또는 그의 특성 부분이다.

[0086] **신호 전달 경로:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "신호 전달 경로"는 세포의 한 부분에서 세포의 다른 부분으로 신호를 전달하는 역할을 하는 다양한 신호 전달 분자 사이의 생화학적 관계를 지칭한다. "세포 표면 수용체"라는 어구는 신호를 수신하고 세포의 원형질막을 가로질러 신호를 전달할 수 있는 분자 및 분자 복합체를 포함한다.

[0087] **단일 사슬 항체:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단일 사슬 항체"는 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 단편이 조화된 아미노산 범위를 통해 Fv 영역에 연결되는 재조합 DNA 기술에 의해 형성된 항체를 지칭한다. 단일 사슬 항체를 생성하는 다양한 방법은 문헌 [미국 특허 제4,694,778호; Bird (1988) Science 242:423-442; Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Ward et al. (1989) Nature 334:54454; Skerra et al. (1988) Science 242:1038-1041]에 기재된 것을 포함하여 공지되어 있다.

[0088] **특이적으로 결합한다:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 항원 결합 도메인, 예컨대 항체 제제에 관한 "특이적으로 결합한다"는 용어는 특정 항원을 인식하지만 실질적으로 샘플에서 다른 분자를 인식하거나 결합하지 않는 항원 결합 도메인 또는 항체 제제를 지칭한다. 예를 들어, 한 종의 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 또는 항체 제제는 하나 이상의 종의 항원에도 결합할 수 있다. 그러나, 이러한 교차종 반응성은 항원 결합 도메인 또는 항체 제제의 분류를 특이적인 것으로 자체적으로 변경하지 않는다. 또 다른 예에서, 항원 결합 도메인 또는 항원에 특이적으로 결합하는 항체 제제는 또한 항원의 상이한 대립유전자 형태에 결합할 수 있다. 그러나, 이러한 교차 반응성은 항원 결합 도메인 또는 항체 제제의 분류를 특이적인 것으로 자체적으로 변경하지 않는다. 일부 경우에, 용어 "특이적 결합" 또는 "특이적으로 결합하는"은 상호작용이 화학종에 대한 특정 구조 (예를 들어 항원 결정인자 또는 에피토프)의 존재에 의존한다는 것을 의미하기 위해 항원 결합 도메인 또는 항체 제제, 단백질 또는 펩티드와 제2의 화학종과의 상호작용과 관련하여 사용될 수 있고; 예를 들어, 항원 결합 도메인 또는 항체 제제는 일반적으로 단백질보다는 특정 단백질 구조를 인식하고 결합한다. 항원 결합 도메인 또는 항체 제제가 에피토프 "A"에 특이적인 경우, 표지된 "A" 및 항원 결합 도메인 또는 항체 제제를 함유하는 반응에서 에피토프 A (또는 자유, 표지되지 않은 A)를 함유하는 분자의 존재는, 항체에 결합된 표지된 A의 양을 줄인다.

[0089] **자극:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "자극"은 예를 들어 그의 동족 리간드와 함께 자극 분자 (예를 들어, FcR 복합체, TLR 복합체, 또는 TCR/CD3 복합체)의 결합에 의해 유도되어, Fc 수용체 기구 또는 합성 CAR을 통한 신호 전달과 같으나 이에 제한되지 않는 신호 전달 이벤트를 매개하는 일차 반응을 의미한다. 자극은 TGF-베타의 하향조절 및/또는 세포골격 구조의 재구성 등과 같은 특정 분자의 변경된 발현을 매개할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "자극 분자"는 항원 제시 세포 상에 존재하는 동족 자극 리간드와 특이적으로 결합하는 단백질, 대식세포 또는 수지상 세포의 분자를 지칭한다. 일부 구현예에서, 자극 분자는 CD64 (FcγRI), CD32a (FcγRIIa), CD32b (FcγRIIb), CD32c, CD16a (FcγRIIIa), CD16b (FcγRIIIb), FcεRI, FcεRII, FcαRI (CD89) 또는 CD40 도메인을 포함하는 FcR 세포의 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 자극 분자는 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, 또는 TLR9 도메인을 포함하는 TLR 세포의 도메인을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "자극 리간드"는, 항원 제시 세포 (예를 들어 aAPC, 대식세포, 수지상 세포, B-세포 등) 또는 종양 세포에 존재할 때, 단백질, 대식세포 또는 수지상 세포의 동족 결합 파트너 (본원에서 "자극 분자"라고 함)와 특이적으로 결합하여 활성화, 면역 반응의 개시, 증식 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 면역 세포에 의해 반응을 매개할 수 있는 리간드를 지칭한다. 자극 리간드는 당업계에 잘 공지되어 있으며, 특히 톨 유사 수용체 (TLR) 리간드, 항-톨 유사 수용체 항체, 작용제 및 단백질/대식세포 수용체에 대한 항체를 포함한다. 또한 인터페론-감마와 같은 사이토카인은 대식세포의 강력한 자극제이다.

[0090] **대상체:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 유기체, 예를 들어 포유동물 (예를 들어, 인간, 비-인

간 포유동물, 비-인간 영장류, 영장류, 실험실 동물, 마우스, 랫트, 햄스터, 게르빌, 고양이 또는 개)를 지칭한다. 일부 구현예에서 인간 대상체는 성인, 청소년 또는 소아 대상체이다. 일부 구현예에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어 본원에 제공된 바와 같이 치료될 수 있는 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어 본원에 나열된 암 또는 종양으로 고통받고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태에 걸리기 쉬우며; 일부 구현예에서, 민감한 대상체는 질환, 장애 또는 병태가 발병할 경향이 있고/있거나 증가된 위험 (참조 대상체 또는 집단에서 관찰된 평균 위험과 비교하여)을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 특정 증상 (예를 들어, 질환의 임상 징후) 또는 질환, 장애 또는 병태의 특징을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태의 어떠한 증상이나 특징도 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 환자이다. 일부 구현예에서, 대상체는 진단 및/또는 요법이 투여되고/되거나 투여된 개체이다.

[0091] **실질적으로 정제된:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 예를 들어 세포에 적용되는 "실질적으로 정제된"이라는 용어는 본질적으로 다른 세포 유형이 없는 세포를 지칭한다. 실질적으로 정제된 세포는 또한 자연 발생 상태에서 일반적으로 연관되는 다른 세포 유형으로부터 분리된 세포를 지칭한다. 일부 경우에, 실질적으로 정제된 세포 집단은 균질한 세포 집단을 지칭한다. 다른 경우에, 이 용어는 단순히 자연 상태에서 자연적으로 회합된 세포로부터 분리된 세포를 의미한다. 일부 구현예에서, 세포는 시험관내에서 배양된다. 다른 구체예에서, 세포는 시험관내에서 배양되지 않는다.

[0092] **표적:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "표적"은 제공된 방법, 시스템 및/또는 조성물의 대상인 신체 내의 세포, 조직, 기관 또는 부위, 예를 들어 치료가 필요하거나 예를 들어 항체 (또는 이의 단편) 또는 CAR에 의해 우선적으로 결합되는 신체 내의 세포, 조직, 기관 또는 부위를 지칭한다.

[0093] **표적 부위:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "표적 부위" 또는 "표적 서열"은 결합이 일어나기에 충분한 조건 하에서 결합 분자가 특이적으로 결합할 수 있는 핵산의 일부를 정의하는 게놈 핵산 서열을 지칭한다.

[0094] **T 세포 수용체:** 본원에서 사용되는 바와 같이, "T 세포 수용체" 또는 "TCR"이라는 용어는 항원의 제시에 반응하여 T 세포의 활성화에 참여하는 막 단백질의 복합체를 지칭한다. TCR은 주요 조직 적합성 복합 분자에 결합된 항원을 인식하는 역할을 한다. TCR은 알파 (α) 및 베타 (β) 사슬의 이중이량체를 포함하지만 일부 세포에서는 TCR이 감마 및 델타 (γ/δ) 사슬을 포함한다. TCR은 알파/베타 및 감마/델타 형태로 존재할 수 있으며 구조적으로 유사하지만 해부학적 위치와 기능이 다르다. 각 사슬은 2개의 세포의 도메인, 즉 가변 도메인과 불변 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, TCR은 예를 들어 헬퍼 T 세포, 세포독성 T 세포, 기억 T 세포, 조절 T 세포, 자연 살해 T 세포 및 감마 델타 T 세포를 포함하는 TCR을 포함하는 임의의 세포 상에서 변형될 수 있다.

[0095] **치료적:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적"은 치료 및/또는 예방을 지칭한다. 치료 효과는 질환 상태의 억제, 관해 또는 박멸에 의해 얻어진다.

[0096] **형질감염:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "형질감염된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된"은 외인성 핵산이 숙주 세포로 전달되거나 도입되는 과정을 지칭한다. "형질감염된" 또는 "형질전환된" 또는 "형질도입된" 세포는 외인성 핵산으로 형질감염, 형질전환 또는 형질도입된 세포이다. 세포는 일차 대상 세포 및 그 자손을 포함한다.

[0097] **치료하다:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료" 또는 "치료하는"은 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특징의 부분적 또는 완전한 완화, 개선, 발병 지연, 억제, 예방, 경감, 및/또는 발생률 및/또는 중증도 감소를 지칭한다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 및/또는 병태의 징후 또는 특징을 나타내지 않는 대상체에게 치료가 투여될 수 있다 (예를 들어, 예방적일 수 있음). 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어 질환, 장애 및/또는 병태와 연관된 병리가 발생할 위험을 줄이기 위한 목적으로 질환, 장애, 및/또는 병태의 초기 또는 경미한 징후 또는 특징만을 나타내는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 질환, 장애 또는 병태의 확립된, 중증 및/또는 말기 징후를 나타내는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 면역 세포 (예를 들어, 단핵구, 대식세포 또는 수지상 세포)를 투여하거나 면역 세포를 시험관내 전사된 mRNA에 의해 활성화된 경로의 조절제와 접촉시키는 것을 포함할 수 있다.

[0098] **종양:** 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "종양"은 세포 또는 조직의 비정상적 성장을 지칭한다. 일부 구현예에서, 종양은 전암성 (예를 들어, 양성), 악성, 전-전이성, 전이성 및/또는 비-전이성인 세포를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 종양은 암과 연관되거나 암의 징후이다. 일부 구현예에서, 종양은 분산성 종양 또는 액상 종양일 수 있다. 일부 구현예에서, 종양은 고형 종양일 수 있다.

- [0099] 벡터: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "벡터"는 단리된 핵산을 포함하고 단리된 핵산을 세포 내부로 전달하는 데 사용될 수 있는 물질의 조성을 지칭한다. 선형 폴리뉴클레오타이드, 이온성 또는 양친매성 화합물과 회합된 폴리뉴클레오타이드, 플라스미드 및 바이러스를 포함하지만 이에 제한되지 않는 수많은 벡터가 당업계에 공지되어 있다. 따라서, "벡터"라는 용어는 자가 복제 플라스미드 또는 바이러스를 포함한다. 이 용어는 또한 예를 들어 폴리라이신 화합물, 리포솜 등과 같이 핵산을 세포로 전달하는 것을 촉진하는 비-플라스미드 및 비-바이러스 화합물을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 바이러스 벡터의 예는 아데노바이러스 벡터, 아데노 연관 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 렌티바이러스 벡터, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0100] 본 개시내용 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 측면이 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 설명은 단지 편의와 간결함을 위한 것이며 본 발명의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안 된다는 것을 이해해야 한다. 따라서 범위의 설명은 구체적으로 개시된 모든 가능한 하위범위 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별 수치 값을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 구체적으로 개시된 하위범위 예컨대 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등, 뿐만 아니라 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어, 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 이것은 범위의 폭에 관계없이 적용된다.
- [0101] **상세한 설명**
- [0102] 대식세포는 면역 반응의 강력한 조절자이며 일반적으로 전-염증성 (M1) 또는 항-염증성 (M2) 표현형을 채택할 수 있다. M1/M2 대식세포의 정밀한 균형은 질환 및 부상에 대한 신체의 반응에 있어 중요하며, 다양한 질환은 조절장애를 갖는 M1/M2 표현형을 포함한다. 예를 들어, 중앙 미세환경 (TME)에서의 대식세포는 종종 종양을 보호하는 M2 표현형을 향해 편향되는 반면, 즉상경화 조직에서의 M1 대식세포는 전형적으로 플라크 진행을 촉진한다. 따라서 대식세포 표현형에 대한 외부 제어를 허용하는 방법은, 기존 대식세포를 재분극화하거나 원하는 표현형의 대식세포를 전달 (예를 들어 M1 대식세포를 TME로 전달하거나 M2 대식세포를 즉상경화 조직으로 전달)하는 것에 의한 유망한 치료적 전략이다.
- [0103] 천연 시스템은 M1/M2 표현형의 강력한 조절자로서 사이토카인을 사용하고, 따라서 조작된 사이토카인 신호전달 네트워크는 대식세포를 조작하기 위한 매력적인 시스템을 나타낸다. 그러나, 사이토카인은 다양한 면역 세포에 대한 다발성 효과를 가지며 표적-외(off-target) 신호전달을 피하고 관심 있는 대식세포만 활성화하는 문제를 일으킨다. 또한, 제어되지 않은 사이토카인 발현은 사이토카인 방출 증후군 및 기타 불리한 부작용을 유발할 수 있다. 내인성 사이토카인 신호전달 경로를 활용함으로써 면역 세포 (예를 들어, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포) 표현형을 제어하기 위해, 이상적인 기술은 (i) 원하는 M1/M2 표현형을 특정하고, (ii) 질환 미세환경에서 이 표현형을 유지하고, (iii) 최소 세포독성 표적-외 효과를 가질 것이다. 본 개시내용은, 특히, 이러한 기술을 제공한다.
- [0104] **면역 세포**
- [0105] 본 개시내용은, 무엇보다도, 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 및 본원에 기재된 바와 같은 키메라 항원 수용체 (CAR)를 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 제공한다. 따라서, 일부 구현예에서, 적어도 하나의 CAR은 다음을 포함한다: (a) 세포외 도메인 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 세포외 도메인), (b) 막횡단 도메인 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 막횡단 도메인), 및 (c) 세포내 도메인 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 세포내 도메인).
- [0106] 본 개시내용은, 무엇보다도, 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 또한 제공한다. 따라서, 일부 구현예에서, 융합 단백질을 포함하는 면역 세포는 다음을 포함한다: 사이토카인 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 사이토카인), 링커 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 링커), 및 사이토카인 수용체 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 사이토카인 수용체), 여기서 사이토카인은 사이토카인 수용체에 결합한다 (도 3a 및 4a 참조). 일부 구현예에서, 면역 세포는 적어도 하나의 키메라 항원 수용체 (CAR)를 추가로 포함한다 (도 3b 및 4b 참조). 따라서, 일부 구현예에서, 적어도 하나의 CAR은 다음을 포함한다: (a) 세포외 도메인 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 세포외 도메인), (b) 막횡단 도메인 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 막횡단 도메인), 및 (c) 세포내 도메인 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 세포내 도메인).
- [0107] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 집단은 줄기 세포, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, 및/또는 그의 전구체를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 세포 집단은 줄기 세포, 단핵구, 대식세포, 또는 수지상

세포, 또는 세포주의 실질적으로 정제된 집단을 포함한다.

[0108] 일부 구현예에서, 면역 세포는 활성화되고, 예를 들어 면역 세포는, 예를 들어 불활성 세포에 비해, 증가된 사이토카인 생성, 케모카인 생성, 식균작용, 세포 신호전달, 표적 세포 사멸, 및/또는 항원 제시를 나타낸다. 일부 구현예에서, 활성화된 면역 세포는, 예를 들어 불활성 세포에 비해, 유전자 발현의 변화, 예를 들어, 전-염증성 유전자 발현의 유도 (예를 들어, TNF, IL-12, IFN, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, 또는 IL-1 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개)를 나타낸다. 일부 구현예에서, 활성화된 면역 세포는, 예를 들어 불활성 세포에 비해, 유전자 발현의 변화, 예를 들어, 항-염증성 유전자 발현의 유도를 나타낸다. 특정 구현예에서, 활성화된 면역 세포는 세포 분열을 겪는다. 일부 구현예에서, 면역 세포의 표적화된 효과기 활성화는 CD47 및/또는 SIRP α 활성화의 억제에 의해 향상된다. CD47 및/또는 SIRP α 활성화는 면역 세포를 항-CD47 또는 항-SIRP α 항체로 처리하거나 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 억제될 수 있다.

[0109] 일부 구현예에서, 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구 또는 수지상 세포)는 대상체로부터 수득 (예를 들어, 단리)된다. 면역 세포는 자가 조직이거나 동종이형 또는 보편적 공여자로부터 공급받을 수 있다. 세포는 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 비장 조직, 제대, 종양, 및/또는 유도 다분화능 줄기 세포, 예컨대 배아 줄기 세포 (ESC)를 포함하는 다수의 공급원으로부터 수득될 수 있다. 특정 구현예에서, 세포는 피콜(Ficoll) 분리와 같이 당업자에게 공지된 임의의 수의 분리 기술을 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체의 순환 혈액으로부터의 세포는 성분채집술 또는 백혈구성분채집술에 의해 얻어진다. 성분채집술에 의해 수집된 세포는 혈장 분획을 제거하기 위해 세척되고 다양한 완충액 (예를 들어, 인산염 완충 식염수 (PBS)) 또는 배양 배지에 재현탁될 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 세포 (예를 들어, 단핵구)의 풍부화는 가소성 부착을 포함한다. 일부 구현예에서, 풍부화 후, 면역 세포 (예를 들어 단핵구)의 분화는 GM-CSF로 자극을 포함한다. 일부 구현예에서, 혈액 세포 (예를 들어, 단핵구, 림프구, 혈소판, 혈장 및/또는 적혈구)를 포함하는 조성물, 예를 들어 백혈구성분채집술 조성물 (예를 들어, 류코팩)이 풍부화를 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 백혈구성분채집술 조성물 (예를 들어, 류코팩)은 건강한 인간 공여자로부터의 샘플을 포함한다. 특정 구현예에서, 면역 세포 (예를 들어, 단핵구)의 성분채집술 후 GM-CSF로 동원된다. 특정 구현예에서, 면역 세포 (예를 들어, 단핵구)의 선택은 마이크로비드 (예를 들어, CliniMACS Prodigy 장치 상의 MACS ® MicroBeads)를 사용하는 CD14 양성 선택을 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 세포 전구체 (예를 들어, 유도 다분화능 줄기 세포, 또는 iPSC를 포함하지만 이에 제한되지 않는 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포에 대한 전구체)가 본원에 기재된 조성물 및 방법에서 사용된다. 면역 세포 전구체는 생체내 또는 생체외에서 면역 세포로 분화될 수 있다. 전구체 면역 세포의 비-제한적 예는 조혈 줄기 세포, 공통 골수 전구세포, 골수아세포, 모노아세포, 전단핵구, 또는 그의 중간체를 포함한다. 예를 들어, 유도 다분화능 줄기 세포는 단핵구, 대식세포 및/또는 수지상 세포를 생성하는 데 사용될 수 있다. 유도 다분화능 줄기 세포 (iPSC)는 정상 인간 조직, 예컨대 말초 혈액, 섬유아세포, 피부, 각질형성세포, 또는 신장 상피 세포에서 유래할 수 있다. 자가, 동종이형 또는 보편적 공여자 iPSC는 골수 계통 (예를 들어 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, 또는 그의 전구체)으로 분화될 수 있다.

[0110] 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 예를 들어 적혈구를 용해시키고 림프구 및 적혈구를 고갈시킴으로써, 예컨대 PERCOLL $^{\text{TM}}$ 구배를 통한 원심분리에 의해 말초 혈액으로부터 단리될 수 있다. 대안적으로, 면역 세포는 제대 조직으로부터 단리될 수 있다. 면역 세포의 특정 하위 집단은 양성 또는 음성 선택 기술에 의해 추가로 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 CD34, CD3, CD4, CD8, CD56, CD66b, CD19 또는 CD20을 포함하지만 이에 제한되지 않는 특정 항원을 발현하는 세포가 고갈될 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어 음성 선택에 의한 면역 세포 집단의 풍부화는 음성 선택 세포에 독특한 표면 마커에 대한 항체의 조합을 사용하여 달성될 수 있다. 비-제한적 예로서, 세포 선택은 또한 음성으로 선택된 세포에 존재하는 세포 표면 마커에 대한 단클론성 항체의 콕테일을 사용하는 음성 자기 면역부착 또는 유동 세포측정을 포함할 수 있다.

[0111] 양성 또는 음성 선택에 의한 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)의 원하는 집단의 단리 동안, 면역 세포 농도 및 표면 (예를 들어, 비드와 같은 입자)이 변할 수 있다. 세포와 비드의 최대 접촉 면적을 보장하기 위해 비드와 세포가 함께 혼합되는 부피를 상당히 줄이는 것이 바람직할 수 있다.

[0112] 일부 구현예에서, 투여 전에, 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포) (예를 들어 본원에 기재된 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 융합 단백질을 포함함)는

전-염증성 제제로 처리된다. 일부 구현예에서, 전-염증성 제제로의 처리는 본원에 기재된 면역 세포의 항-종양 활성을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 전-염증성 제제로의 처리는 본원에 기재된 면역 세포에서 전-염증성 (즉, M1) 표현형 (예를 들어, 항-염증성 (M2)에서 전-염증성 (M1) 표현형으로의 전환)을 촉진한다. 일부 구현예에서, 전-염증성 제제는 CD40 작용제 (예를 들어, CD40L)를 포함하거나 그 작용제이다. 일부 구현예에서, 전-염증성 제제는 41BB-리간드 작용제 (예를 들어, 4-1BB)를 포함하거나 그 작용제이다.

[0113] 일부 구현예에서, 투여 전에, 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포) (예를 들어 본원에 기재된 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 융합 단백질을 포함함)는 항-염증성 제제로 처리된다. 일부 구현예에서, 항-염증성 제제로의 처리는 본원에 기재된 면역 세포의 항-염증 활성을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 항-염증성 제제로의 처리는 항-염증성 (즉, M2) 표현형 (예를 들어, 전-염증성 (M1)에서 항-염증성 (M2) 표현형으로의 전환)을 촉진한다. 일부 구현예에서, 항-염증성 제제는 IL-10 작용제를 포함하거나 그 작용제이다. 일부 구현예에서, 항-염증성 제제는 TGF β 작용제를 포함하거나 그 작용제이다.

[0114] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포) (예를 들어 본원에 기재된 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 융합 단백질을 포함함)는 전-염증성 제제와 조합하여 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포) (예를 들어 본원에 기재된 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 융합 단백질을 포함함)는 전-염증성 제제와 실질적으로 동시에, 그 전에, 또는 그 후에 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 전-염증성 제제와의 투여는 본원에 기재된 면역 세포의 항-종양 활성을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 전-염증성 제제와의 투여는 본원에 기재된 면역 세포에서 전-염증성 (즉, M1) 표현형 (예를 들어, 항-염증성 (M2)에서 전-염증성 (M1) 표현형으로의 전환)을 촉진한다. 일부 구현예에서, 전-염증성 제제는 CD40 작용제 (예를 들어, CD40L)를 포함하거나 그 작용제이다. 일부 구현예에서, 전-염증성 제제는 41BB-리간드 작용제 (예를 들어, 4-1BB)를 포함하거나 그 작용제이다.

[0115] *대식세포*

[0116] 대식세포는 병원체나 종양 세포와 같은 표적 세포의 검출, 식균작용 및 파괴에 특화된 면역 세포이다. 대식세포는 선천 면역계의 강력한 효과기이며 적어도 세 가지의 뚜렷한 항-종양 기능을 할 수 있다: 1) 죽은 및 죽어가는 세포, 미생물, 암세포, 세포 잔해, 또는 기타 이물질의 식균작용; 2) 종양 세포에 대한 세포독성; 및 3) 적응형 항-종양 면역 반응을 조율하기 위한 종양 항원의 제시.

[0117] 축적된 증거는, 대식세포가 수많은 암의 종양 미세환경에 풍부하며 총체적으로 종양-연관 대식세포 (TAM)라고 하는 여러 가지 표현형을 채택할 수 있음을 시사한다. 종양 미세환경의 면역억제 특성은 전형적으로 더 많은 M2 유사 TAM을 생성하며, 이는 항-종양 면역 반응의 일반적인 억제에 추가로 기여한다. 그러나 최근 연구에서는 TAM이 전-염증성 신호를 통해 "재프로그래밍"될 수 있고 M2 표현형에서 더 많은 M1 표현형으로의 전환이 생성적인 항-종양 면역 반응과 연관이 있음을 확인하였다. 내인성 TAM을 M1 유형 세포로 전환하도록 유도하고 M2로 전복될 수 없는 대식세포를 조작하면 항-종양 면역요법이 크게 향상되고 해당 분야에서 상당한 발전을 나타낼 것이다.

[0118] 일부 구현예에서, 대식세포는 미분화 또는 M0 대식세포를 포함하거나 그 세포이다. 특정 구현예에서, 대식세포는 CD14, CD16, CD64, CD68, CD71 또는 CCR5 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개를 포함하거나 발현한다. 다양한 자극에 대한 노출은 M0 대식세포가 몇 가지 뚜렷한 집단으로 분극화하도록 유도할 수 있으며, 이는 대식세포 표현형 마커, 사이토카인 생성, 및/또는 케모카인 분비에 의해 확인될 수 있다.

[0119] 일부 구현예에서, 대식세포는 분극화된 대식세포를 포함하거나 그 대식세포이다. 전통적 활성화 조건 하에, M0 대식세포는 LPS, IFN γ 및 GM-CSF와 같은 전-염증성 신호에 노출될 수 있으며 전-염증성 (즉, M1) 대식세포로 분극화된다. 일반적으로, 전-염증성 (즉, M1) 대식세포는 Th1 및 Th17 T 세포 반응과 같은 전-염증성 면역 반응과 연관된다. 다른 자극에 대한 노출은 대식세포를 "대안적으로 활성화된" 또는 항-염증성 (즉, M2) 대식세포의 다양한 그룹으로 분극화할 수 있다.

[0120] 일부 구현예에서, 대식세포는 전-염증성 (M1) 대식세포를 포함하거나 그 대식세포이다. 일부 구현예에서, 대식세포는 전-염증성 (M1) 대식세포의 하나 이상의 마커 (예를 들어, CD86, CD80, MHC II, IL-1R, TLR2, TLR4, iNOS, SOCS3, CD83, PD-L1, CD69, MHC I, CD64, CD32, CD16, IL1R, IFIT 패밀리를 구성원, 또는 ISG 패밀리를 구성원 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 또는 18개)를 발현한다.

- [0121] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, 비교적 높은 수준의 하나 이상의 염증성 사이토카인 (예를 들어, IL-1, TNF, IL-12, IL-18, IL-23, IFN α , IFN β , IFN γ , IL-2, IL-6, IL-8, 또는 IL33 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개) 또는 케모카인 (예를 들어, CC 또는 CXC 케모카인 중 하나 또는 둘 다) (예를 들어, CXC 케모카인 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개; 예를 들어, CC 케모카인 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28개; 예를 들어, CX3C 케모카인 중 하나, 예를 들어, C 케모카인 중 하나 또는 둘 다)을 분비한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, 면역 반응 및/또는 염증을 자극한다.
- [0122] 일부 구현예에서, 대식세포는 항-염증성 (M2) 대식세포 (예를 들어, M2a, M2b, M2c, 및 M2d 대식세포)를 포함하거나 그 대식세포이다. M2a 대식세포는 IL-4, IL-13, 및/또는 진균 감염에 의해 유도될 수 있다. M2b 대식세포는 IL-1R 리간드, 면역 복합체, 및/또는 LPS에 의해 유도될 수 있다. M2c 대식세포는 IL-10 및/또는 TGF β 에 의해 유도될 수 있다. M2d 대식세포는 IL-6 및/또는 아데노신에 의해 유도될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, 대상체에서 면역 반응을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 대식세포는 항-염증성 (M2) 대식세포의 하나 이상의 마커 (예를 들어, CD206, CD163, 또는 CD209 중 1, 2, 또는 3개)를 발현한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, 하나 이상의 항-염증성 사이토카인 (예를 들어, IL-10 또는 TGF β 중 하나 또는 둘 다)의 증가된 분비를 나타낸다.
- [0123] 일부 구현예에서, 대식세포는 본원에 제공된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 제공된 바와 같은 융합 단백질을 포함하지 않는 대조군 대식세포 및/또는 본원에 기재된 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질의 전달 전의 동일한 대식세포와 비교하여 적어도 하나의 상향조절된 전-염증성 (M1) 마커 및/또는 적어도 하나의 하향조절된 항-염증성 (M2) 마커를 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 전-염증성 (M1) 마커 (예를 들어, HLA DR, CD86, CD80, PD-L1, CD83, CD69, MHC I, CD64, CD32, CD16, IL1R, IFIT 패밀 리 구성원, 및/또는 ISG 패밀 리 구성원)는 대식세포에서 상향조절된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 항-염증성 (M2) 마커 (예를 들어, CD206, CD163, 및/또는 CD209)는 대식세포에서 하향조절된다.
- [0124] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, 증가된 식균작용을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, 종양 세포에 대하여 증가된 세포독성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, 증가된 종양 항원 제시 (예를 들어, 후-식균작용 제시) 및/또는 증가된 항원 처리를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, (예를 들어, 식균작용, 용해, 세포자멸사, 또는 종양 사멸 사이토카인 (예를 들어, TNF α)의 생성에 의해) 증가된 종양 사멸을 나타낸다.
- [0125] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, 증가된 효과기 기능 (예를 들어, 식균작용, 표적화된 세포 세포독성, 항원 제시, 또는 사이토카인 분비)과 전형적으로 연관된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, CD80, CD86, MHC-I, MHC-II, CD40, 41BBL, TNF, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL2, IL12, IL6, IL8, IL1b, 및/또는 CXCL12)의 증가된 발현 또는 감소된 효과기 기능 (예를 들어, 식균작용, 표적화된 세포 세포독성, 항원 제시,

또는 사이토카인 분비)과 전형적으로 연관된 하나 이상의 유전자 (예를 들어, CD163, CD206, TGF β , IL-10, 및/또는 IL4)의 감소된 발현 중 하나 또는 둘 다를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, ROS의 증가된 생성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, (예를 들어, 인터페론 신호전달 경로, TH1 경로, PTEN 신호전달, PI3K 신호전달, MTOR 신호전달, TLR 신호전달, CD40 신호전달, 41BB 신호전달, 41BBL 신호전달, 대식세포 성숙 신호전달, 수지상 세포 성숙 신호전달, CD3-제타 신호전달, FcR γ 신호전달, CD64 신호전달, CD32a 신호전달, CD32c 신호전달, CD16a 신호전달, TLR1 신호전달, TLR2 신호전달, TLR3 신호전달, TLR4 신호전달, TLR5 신호전달, TLR6 신호전달, TLR7 신호전달, TLR8 신호전달, TLR9 신호전달, ALK 신호전달, AXL 신호전달, DDR2 신호전달, EGFR 신호전달, EphA1 신호전달, INSR 신호전달, cMET 신호전달, MUSK 신호전달, PDGFR 신호전달, PTK7 신호전달, RET 신호전달, ROR1 신호전달, ROS1 신호전달, RYK 신호전달, TIE2 신호전달, TRK 신호전달, VEGFR 신호전달, CD40 신호전달, CD19 신호전달, CD20 신호전달, 41BB 신호전달, CD28 신호전달, OX40 신호전달, GITR 신호전달, TREM-1 신호전달, TREM-2 신호전달, DAP12 신호전달, MR 신호전달, ICOS 신호전달, MyD88 신호전달, V/I/LxYxxL/V 신호전달, SIRP α 신호전달, CD45 신호전달, Siglec-10 신호전달, PD1 신호전달, SHP-1 신호전달, SHP-2 신호전달, KIR-2DL 신호전달, KIR-3DL 신호전달, NKG2A 신호전달, CD170 신호전달, CD33 신호전달, BTLA 신호전달, CD32b 신호전달, SIRP β 신호전달, CD22 신호전달, PIR-B 신호전달, 및/또는 LILRB1 신호전달의) 대사 재프로그래밍을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, 세포 생존 기전의 유도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, 세포 사멸 기전의 유도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, 식세포 체르코이트에 대한 증가된 내성, 트래피킹을 돕기 위한 케모카인 수용체의 증가된 발현, 다른 면역 세포를 모집하기 위한 케모카인의 증가된 발현, ECM 분해 효소 (예를 들어, 종양 ECM을 분해하고/거나 항-섬유화 활성을 나타내는 MMP)의 증가된 발현, 및/또는 증가된 증식 중 1, 2, 3, 4 또는 5개를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 및 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 CAR을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인이 없는 대식세포에 비해, 외인성 사이토카인 발현의 개선된 지속 기간, 세포 표면에서 CAR의 개선된 안정성, 증가된 수준의 외인성 사이토카인 발현, 및/또는 외인성 사이토카인의 감소된 배경 활성 중 1, 2, 3 또는 4개를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, 융합 단백질 발현의 개선된 지속 기간, 세포 표면에서 융합 단백질의 개선된 안정성, 증가된 수준의 융합 단백질 발현, 및/또는 융합 단백질의 감소된 배경 활성 중 1, 2, 3 또는 4개를 나타낸다.

[0126]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, 대상체에서 (예를 들어, 감염원의) 감염의 하나 이상의 징후 및/또는 증상을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 감염원은 바이러스, 원생동물 (예를 들어, 트리파노솜, 말라리아, 또는 톡소플라스마), 박테리아 (예를 들어, 마이코박테리움, 살모넬라, 또는 리스테리아), 진균 (예를 들어, 칸디다), 또는 이들의 조합을 포함하거나 이들이다. 일부 구현예에서, 바이러스는 간염 바이러스 (예를 들어, A형 간염, B형 간염, C형 간염 또는 E형 간염), 레트로바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 (예를 들어, HIV1 또는 HIV2), T 세포 백혈병 바이러스, 림프친화성 바이러스 (예를 들어, HTLV1 또는 HTLV2), 단순 포진 바이러스 (예를 들어, 단순 포진 바이러스 1형 또는 유형 2), 엡슈타인-바르 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 수두-대상포진 바이러스, 폴리오바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 일본 뇌염 바이러스, 볼거리 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 아데노바이러스, 에테로바이러스, 리노바이러스, 코로나바이러스 (예를 들어, 중증 급성 호흡기 증후군 (SARS) 바이러스, 중동호흡기 증후군 (MERS) 바이러스, 또는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바

이러스 2 (SARS-CoV2)), 에볼라 바이러스, 웨스트 나일 바이러스, 또는 변이체 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0127]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 대식세포는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 대식세포에 비해, 대상체 (예를 들어, 신경퇴행성 질환, 염증성 질환, 심혈관 질환, 섬유성 질환, 아밀로이드증, 또는 이들의 조합이 있는 대상체)에서 적어도 하나의 단백질 응집체의 형성을 감소시키고/시키거나 식균작용을 통해 기존 응집체를 분해한다. 일부 구현예에서, 신경퇴행성 질환은 타우병증, a-시누클레인병증, 초로기 치매, 노인성 치매, 알츠하이머병, 진행성 핵상 마비 (PSP), 피크병, 원발 진행 실어증, 전두측두 치매, 피질기저 치매, 파킨슨병, 루이스체가 있는 치매, 다운 증후군, 다계통 위축, 근위축 측삭 경화증 (ALS), 할리포르텐-슈파츠 증후군, 폴리글루타민 질환, 트리뉴클레오티드 반복 질환, 및 프리온병으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 염증성 질환은 전신 홍반성 낭창, 혈관염, 류마티스 성 관절염, 치주염, 궤양성 대장염, 부비강염, 천식, 결핵, 크론병, 만성 감염, 선천성 주기적인 발열, 악성종양, 전신 혈관염, 낭포성 섬유증, 기관지 확장증, 수포성 표피박리증, 사이클릭 호중구감소증, 면역결핍, 머클-웰스 (MWS) 질환, 및 가족성 지중해 열병 (FMF)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 아밀로이드증은 원발성 아밀로이드증 (AL), 이차 아밀로이드증 (AA), 가족성 아밀로이드증 (ATTR), 베타-2 마이크로글로불린 아밀로이드증, 국소화된 아밀로이드증, 중쇄 아밀로이드증 (AH), 경쇄 아밀로이드증 (AL), 원발성 전신 아밀로이드증, ApoAI 아밀로이드증, ApoAII 아밀로이드증, ApoAIV 아밀로이드증, 아포지질단백질 C2 아밀로이드증, 아포지질단백질 C3 아밀로이드증, 각막 락토페린 아밀로이드증, 트랜스티레틴 관련 아밀로이드증, 투석 아밀로이드증, 피브리노겐 아밀로이드증, Lect2 아밀로이드증 (ALECT2), 및 리소자임 아밀로이드증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 심혈관 질환은 죽상동맥경화증, 관상 동맥 질환, 주변 동맥 질환, 고혈압 심장 질환, 대사 증후군, 고혈압, 뇌혈관 질환, 및 심부전으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 섬유성 질환은 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 간경변, 낭포성 섬유증, 경피증, 심장 섬유증, 방사선 유도 폐 손상, 지방간염, 사구체경화증, 사이질 폐 질환, 간 섬유증, 종격 섬유증, 후복강 섬유증, 골수 섬유증, 및 피부 섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0128]

단핵구

[0129]

단핵구는 혈액, 골수 및 비장에서 순환하는 다능성 세포이며 일반적으로 정상 상태에서는 증식하지 않는다. 단핵구는 직경이 약 10-30 μm 범위에서 크기가 상당히 다양할 수 있다. 단핵구에 대한 핵 대 세포질의 비율은 약 2:1 내지 약 1:1 범위일 수 있다. 전형적으로, 단핵구는 감염 동안과 같이 혈액에서 조직으로의 이동을 매개하는 케모카인 수용체 및 병원체 인식 수용체를 포함한다. 단핵구는 염증성 사이토카인을 생성하고, 세포 및/또는 독성 분자를 흡수하고, 수지상 세포 또는 대식세포로 분화할 수 있다.

[0130]

일부 구현예에서, 단핵구는 하나 이상의 표현형 마커를 포함하거나 발현한다. 인간 단핵구 세포에 대한 표현형 마커의 예는 CD9, CD11b, CD11c, CDw12, CD13, CD15, CDw17, CD31, CD32, CD33, CD35, CD36, CD38, CD43, CD49b, CD49e, CD49f, CD63, CD64, CD65s, CD68, CD84, CD85, CD86, CD87, CD89, CD91, CDw92, CD93, CD98, CD101, CD102, CD111, CD112, CD115, CD116, CD119, CDw121b, CDw123, CD127, CDw128, CDw131, CD147, CD155, CD156a, CD157, CD162 CD163, CD164, CD168, CD171, CD172a, CD180, CD206, CD131a1, CD213 2, CDw210, CD226, CD281, CD282, CD284, 및 CD286을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 마우스 단핵구 세포에 대한 예시적인 표현형 마커는 CD11a, CD11b, CD16, CD18, CD29, CD31, CD32, CD44, CD45, CD49d, CD115, CD116, Cdw131, CD281, CD282, CD284, CD286, F4/80, 및 CD49b를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서 단핵구는 CD11b, CD14 또는 CD16 중 1개, 2개 또는 3개를 포함한다. 특정 구현예에서, 단핵구는 CD14+ CD16- 단핵구, CD14+ CD16+ 단핵구, 또는 CD14- CD16+ 단핵구를 포함한다.

[0131]

일부 구현예에서, 단핵구는 대식세포로 분화된다. 일부 구현예에서, 단핵구는 수지상 세포 (DC)로 분화된다. 단핵구는 당업계에 공지된 임의의 기술에 의해 대식세포 또는 DC로 분화될 수 있다. 예를 들어, 단핵구의 대식세포로의 분화는 대식세포 집락 자극 인자 (M-CSF)에 의해 유도될 수 있다. 단핵구의 DC로의 분화는 IL-4와 함께 과립구-대식세포 집락 자극 인자 (GM-CSF)에 의해 유도될 수 있다.

[0132]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 단핵구는, 예를 들어 본원에 기재된 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단핵구에 비해, 하나 이상의 사이토카인 (예를 들어, TNF, IL-12, IFN, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, 또는 IL-1 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개)의 증가된 분비를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하

는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단백질에 비해, 증가된 식균작용을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단백질에 비해, 생존 향상을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단백질에 비해, 대식세포 (예를 들어, M1 또는 M2 대식세포)로의 향상된 분화를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단백질에 비해, DC (예를 들어, 상주 또는 이동하는 DC 및/또는 림프양 및 비-림프양 조직에서)로의 향상된 분화를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단백질에 비해, 종양 세포에 대한 증가된 세포독성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단백질에 비해, 증가된 종양 항원 제시 (예를 들어, 후-식균작용 제시) 및/또는 증가된 항원 처리를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단백질에 비해, (예를 들어, 식균작용, 용해, 세포자멸사, 또는 종양 사멸 사이토카인 (예를 들어, TNF α)의 생성에 의해) 증가된 종양 사멸을 나타낸다.

[0133]

일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단백질에 비해, 증가된 효과기 기능 (예를 들어, 식균작용, 표적화된 세포 세포독성, 항원 제시, 또는 사이토카인 분비)과 전형적으로 연관된 하나 이상의 유전자의 증가된 발현 또는 감소된 효과기 기능 (예를 들어, 식균작용, 표적화된 세포 세포독성, 항원 제시, 또는 사이토카인 분비)과 전형적으로 연관된 하나 이상의 유전자의 감소된 발현 중 하나 또는 둘 다를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단백질에 비해, ROS의 증가된 생성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단백질에 비해, 대사 재프로그래밍을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단백질에 비해, 세포 생존 기전의 유도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단백질에 비해, 세포 사멸 기전의 유도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단백질에 비해, 식세포 체크포인트에 대한 증가된 내성, 트래피킹을 돕기 위한 케모카인 수용체의 증가된 발현, 다른 면역 세포를 모집하기 위한 케모카인의 증가된 발현, ECM 분해 효소 (예를 들어, 종양 ECM을 분해하고/거나 항-섬유화 활성을 나타내는 MMP)의 증가된 발현, 또는 증가된 증식 중 1, 2, 3, 4 또는 5개를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 및 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 CAR을 포함하거나 발현하는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인이 없는 단백질에 비해, 외인성 사이토카인 발현의 개선된 지속 기간, 세포 표면에서 CAR의 개선된 안정성, 증가된 수준의 외인성 사이토카인 발현, 및/또는 외인성 사이토카인의 감소된 배경 활성 중 1, 2, 3 또는 4개를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 단백질은, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 단백질에 비해, 융합 단백질 발현의 개선된 지속 기간, 세포 표면에서 융합 단백질의 개선된 안정성, 증가된 수준의 융합 단백질 발현, 및/또는 융합 단백질의 감소된 배경

활성 중 1, 2, 3 또는 4개를 나타낸다.

[0134] **수지상 세포**

[0135] 수지상 세포 (DC)는 면역 반응을 시작하고 자가 항원에 대한 면역계의 내성을 유지하는 데 관여하는 골수 유도 특화 항원 제시 세포이다. 수지상 세포는 림프양 및 비-림프양 기관 모두에서 발견될 수 있으며 일반적으로 림프양 또는 골수 계통에서 발생하는 것으로 생각된다.

[0136] 일부 구현예에서, DC는 하나 이상의 표현형 마커를 포함하거나 발현한다. DC에 대한 예시적인 표현형 마커는 CD11c, CD83, CD1a, CD1c, CD141, CD207, CLEC9a, CD123, CD85, CD180, CD187, CD205, CD281, CD282, CD284, CD286 및 부분적으로 CD206, CD207, CD208 및 CD209를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0137] 미성숙 DC는 항원 포획 능력이 높지만 T 세포 자극 능력이 상대적으로 낮다는 것을 특징으로 할 수 있다. 염증 매개체는 DC 성숙을 촉진한다. DC가 성숙 단계에 도달하면, 미성숙 DC에 비해 항원 포획 능력의 감소 및/또는 T 세포를 자극하는 능력의 증가와 같은 특성의 극적인 변화가 있다. 일부 구현예에서, DC는 미성숙 DC를 포함하거나 미성숙 DC이다. 다른 구현예에서, DC는 성숙 DC를 포함하거나 성숙 DC이다.

[0138] 이론에 구애됨이 없이, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하도록 DC 세포를 변형하면 성숙 DC가, 예를 들어 본원에 기재된 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 융합 단백질이 없는 DC에 비해, 증가된 항원 포획 능력 및 T 세포 자극을 동시에 나타내도록 할 수 있다고 여겨진다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 DC는 종양 항원 제시, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 DC에 비해 증가된 종양 항원 제시를 매개한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 DC는 종양 T 세포 자극, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 DC에 비해 증가된 T 세포 자극을 매개한다.

[0139] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 DC는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 DC에 비해, 하나 이상의 사이토카인 (예를 들어, TNF, IL-12, IFN, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, 또는 IL-1 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개)의 증가된 분비를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 DC는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 DC에 비해, 증가된 식균작용을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 DC는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 DC에 비해, 증가된 종양 항원 제시 (예를 들어, 후-식균작용 제시), 증가된 항원 처리, 증가된 항원 교차 제시, 증가된 T 세포 초회감작, 및/또는 T 세포의 자극을 나타낸다.

[0140] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 DC는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 DC에 비해, 유리한 유전자의 증가된 발현 또는 불리한 유전자의 감소된 발현 중 하나 또는 둘 다를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 DC는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 DC에 비해, ROS의 증가된 생성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 DC는, 예를 들어 본원에 기재된 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 DC에 비해, 대사 재프로그래밍을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 DC는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 DC에 비해, 세포 생존 기전의 유도를 나타낸다.

[0141] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 DC는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 DC에 비해, 세포 사멸 기전의 유도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된

적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 DC는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 DC에 비해, 식세포 체크포인트에 대한 증가된 내성, 트래피킹을 돕기 위한 케모카인 수용체의 증가된 발현, 다른 면역 세포를 모집하기 위한 케모카인의 증가된 발현, ECM 분해 효소 (예를 들어, 종양 ECM을 분해하고/거나 항-섬유화 활성을 나타내는 MMP)의 증가된 발현, 또는 증가된 증식 중 1, 2, 3, 4 또는 5개를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 및 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 CAR을 포함하거나 발현하는 DC는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 외인성 사이토카인이 없는 DC에 비해, 외인성 사이토카인 발현의 개선된 지속 기간, 세포 표면에서 CAR의 개선된 안정성, 증가된 수준의 외인성 사이토카인 발현, 및/또는 외인성 사이토카인의 감소된 배경 활성 중 1, 2, 3 또는 4개를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질을 포함하거나 발현하는 DC는, 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 융합 단백질이 없는 DC에 비해, 융합 단백질 발현의 개선된 지속 기간, 세포 표면에서 융합 단백질의 개선된 안정성, 증가된 수준의 융합 단백질 발현, 또는 융합 단백질의 감소된 배경 활성 중 1, 2, 3 또는 4개를 나타낸다.

[0142] **면역 세포 변형 방법**

[0143] 본 개시내용은, 무엇보다도, 면역 세포 내에 외인성 사이토카인 및 키메라 항원 수용체 (CAR)를 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 핵산 작제물을 면역 세포에 전달하는 것을 포함하는, 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 단핵구, 대식세포, 또는 수지상 세포)의 변형 방법을 제공한다. 방법은 외인성 사이토카인 및 CAR을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 핵산 작제물을 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 단핵구, 대식세포, 또는 수지상 세포)에 전달하는 것을 포함할 수 있다.

[0144] 본 개시내용은 또한, 무엇보다도, 면역 세포 내에 융합 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 핵산 또는 그의 단편을 포함하는 핵산 작제물을 면역 세포에 전달하는 것을 포함하는, 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 단핵구, 대식세포, 또는 수지상 세포)의 변형 방법을 포함한다. 방법은 사이토카인, 링커, 및 사이토카인 수용체를 포함하는 융합 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 핵산을 포함하는 핵산 작제물을 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 단핵구, 대식세포, 또는 수지상 세포)에 전달하는 것을 포함할 수 있다.

[0145] 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 융합 단백질을 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하는 핵산 작제물은 물리적, 화학적, 또는 생물학적 방법에 의해 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)에 도입될 수 있다. 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)로 본원에 기재된 바와 같은 핵산 작제물의 도입을 위한 물리적 방법은 전기천공, 인산칼슘 침전, 리포펙션, 입자 폭격, 미세주입, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 핵산 작제물은 전기천공 (Amaza Nucleofector-II® (Amaza Biosystems, Cologne, Germany), ECM 830 BTX (Harvard Instruments, Boston, Mass.), Gene Pulser II® (BioRad, Denver, Colo.), 또는 Multiporator® (Eppendorf, Hamburg Germany))를 포함하여 상업적으로 입수가능한 방법을 사용하여 면역 세포에 도입될 수 있다. 핵산 작제물은 또한 mRNA 형질감염, 예를 들어, 양이온성 리포솜 매개 형질감염, 리포펙션, 폴리머 캡슐화, 펩티드 매개 형질감염, 또는 바이오리스틱 입자 전달 시스템, 예컨대 "유전자 건 (gun)"을 사용하여 면역 세포에 도입될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Nishikawa, et al. Hum Gene Ther., 12 (8):861-70 (2001)] 참조, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함됨).

[0146] 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)로 본원에 기재된 바와 같은 핵산 작제물의 도입을 위한 생물학적 방법은 DNA 및 RNA 벡터의 사용을 포함한다. 바이러스 벡터, 또한 특히 레트로바이러스 벡터는 유전자를 포유동물 세포 (예를 들어, 인간 세포)에 삽입하기 위해 가장 널리 사용되는 방법이 되었다. 바이러스 벡터는 또한 렌티바이러스, 폭스바이러스, 단순 포진 바이러스 I, 아데노바이러스 (예를 들어 Ad5f35), 또는 아데노 연관 바이러스 (예를 들어, U.S. 특허 번호 5,350,674 및 5,585,362 참조, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함됨)로부터 유래될 수 있다. 렌티바이러스와 같은 레트로바이러스 벡터는 이식유전자의 장기적이고 안정적인 통합과 딸 세포에서의 증식을 허용하는 장기 유전자 전달을 달성하는 데 적합한 도구이다. 일부 구현예에서, 렌티바이러스 벡터는 Vpx 단백질로 패키징된다 (예를 들어, 국제 공개 번호 WO 2017/044487에 기재된 바와 같음, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함됨). 일부 구현예에서, Vpx는 비리온 연관 단백질 (예를 들어, 바이러스 복제를 위한 부속 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, Vpx 단백질은 인간 면역결핍 바이러스 2형 (HIV-2)에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, Vpx 단백질은 유인원 면역결핍 바이러스 (SIV)에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 Vpx 단백질로 패키징된 렌티바이러스 벡터로 형질감염된다. 일부 구현예에서, Vpx는 본원에 기

재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)의 적어도 하나의 항바이러스 인자를 억제한다. 일부 구현예에서, Vpx 단백질로 패키징된 렌티바이러스 벡터는, 예를 들어 Vpx 단백질로 패키징되지 않은 렌티바이러스 벡터에 비해, 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)의 증가된 형질감염 효율을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 바이러스 벡터 (예를 들어, 아데노바이러스 벡터, 예를 들어, Ad2 벡터 또는 Ad5 벡터 (예를 들어, Ad5f35 아데노바이러스 벡터, 예를 들어, 헬퍼 의존성 Ad5F35 아데노바이러스 벡터))로 형질감염되기 전에 적어도 하나의 VPX mRNA로 전기천공 또는 형질감염된 것 중 하나 또는 둘 다이다.

[0147] 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)로 본원에 기재된 바와 같은 핵산 작제물의 도입을 위한 화학적 수단은 콜로이드성 분산 시스템, 거대분자 복합체, 나노캡슐, 마이크로구형체, 비드, 및 지질 기반 시스템 (예를 들어, 수중유 에멀전, 마이셀, 혼합된 마이셀, 나노입자, 리포솜, 및 리포펙타민-핵산 복합체)를 포함한다.

[0148] 본원에 기재된 바와 같은 핵산 작제물의 전달을 위한 예시적인 시스템은 지질 기반 시스템이다. 본원에 기재된 바와 같은 핵산 작제물은 리포솜의 수성 내부에 캡슐화되거나, 지질 이중층 내에 산재되어 있거나, 연결 분자를 통해 리포솜에 부착되거나, 리포솜 내에 갇히거나, 리포솜과 복합체를 이루거나, 지질을 포함하는 용액 또는 현탁액에 분산되거나, 지질과 혼합되거나, 마이셀과 복합체를 이루거나, 달리 지질과 회합될 수 있다. 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 지질은 자연 발생 또는 합성 지질일 수 있다. 지질은 상업적 공급원에서도 얻을 수 있다. 예를 들어, 디미리스틸 포스파티딜콜린은 Sigma (St. Louis, MO)로부터 얻을 수 있으며; 디세틸 포스페이트는 K & K Laboratories (Plainview, NY)로부터 얻을 수 있고; 콜레스테롤은 Calbiochem-Behring로부터 얻을 수 있으며; 디미리스틸 포스파티딜글리세롤은 Avanti Polar Lipids, Inc. (Birmingham, AL.)로부터 얻을 수 있다. 클로로포름 또는 클로로포름/메탄올의 지질의 스톡 용액은 약 -20°C에서 저장될 수 있다.

[0149] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 핵산 작제물은 mRNA이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 mRNA는 비-변형 mRNA 또는 변형된 mRNA로 합성될 수 있다. 전형적으로, mRNA는 안정성을 향상시키기 위해 변형된다. mRNA의 변형은, 예를 들어 RNA의 뉴클레오타이드의 변형을 포함할 수 있다. 따라서, 본 개시내용에 따른 변형된 mRNA는, 예를 들어, 백본 변형, 당 변형 또는 염기 변형을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, mRNA를 변형시키는 단계는 mRNA가 변형된 뉴클레오타이드, 5' 또는 3' 미변역 영역 (UTR)에 대한 변경, 캡 구조, 및/또는 폴리 (A) 테일을 포함하도록 하는 것을 포함한다.

[0150] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 mRNA (예를 들어, 외인성 사이토카인을 인코딩하는 mRNA, CAR을 인코딩하는 mRNA, 또는 융합 단백질을 인코딩하는 mRNA)는 RNA 백본 변형을 함유할 수 있다. 전형적으로 백본 변형은 RNA에 함유된 뉴클레오타이드의 백본의 인산염이 화학적으로 변형된 변형이다. 예시적인 백본 변형은 전형적으로, 포스포디에스테르 연결을 다른 음이온성, 양이온성 또는 중성 기로 대체하는 것을 포함하는 메틸포스포네이트, 메틸포스포르아미데이트, 포스포르아미데이트, 포스포로티오에이트 (예를 들어 시티딘 5'-O-(1-티오포스페이트)), 보라노포스페이트, 양으로 하전된 구아니디늄 기 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 변형을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0151] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 mRNA (예를 들어, 외인성 사이토카인을 인코딩하는 mRNA, CAR을 인코딩하는 mRNA, 또는 융합 단백질을 인코딩하는 mRNA)는 당 변형을 함유할 수 있다. 전형적인 당 변형은 뉴클레오타이드의 당의 화학적 변형이고, 2'-데옥시-2'-플루오로-올리고리보뉴클레오타이드 (2'-플루오로-2'-데옥시시티딘 5'-트리포스페이트, 2'-플루오로-2'-데옥시우리딘 5'-트리포스페이트), 2'-데옥시-2'-데아민-올리고리보뉴클레오타이드 (2'-아미노-2'-데옥시시티딘 5'-트리포스페이트, 2'-아미노-2'-데옥시우리딘 5'-트리포스페이트), 2'-O-알킬올리고리보뉴클레오타이드, 2'-데옥시-2'-C-알킬올리고리보뉴클레오타이드 (2'-O-메틸시티딘 5'-트리포스페이트, 2'-메틸우리딘 5'-트리포스페이트), 2'-C-알킬올리고리보뉴클레오타이드, 및 그의 이성질체 (2'-아라시티딘 5'-트리포스페이트, 2'-아라우리딘 5'-트리포스페이트), 또는 아지도트리포스페이트 (2'-아지도-2'-데옥시시티딘 5'-트리포스페이트, 2'-아지도-2'-데옥시우리딘 5'-트리포스페이트)로 이루어진 군으로부터 선택된 당 변형을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0152] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 mRNA (예를 들어, 외인성 사이토카인을 인코딩하는 mRNA, CAR을 인코딩하는 mRNA, 또는 융합 단백질을 인코딩하는 mRNA)는 뉴클레오타이드 염기의 변형 (염기 변형)을 함유할 수 있다. 염기 변형을 함유하는 변형 뉴클레오타이드는 염기 변형 뉴클레오타이드라고도 한다.

[0153] 전형적으로 mRNA 합성은 N-말단 (5') 끝에 "캡"을 추가하고 C-말단 (3') 끝에 "테일"을 추가하는 것을

포함한다. 캡의 존재는 대부분의 진핵 세포에서 발견되는 뉴클레아제에 대한 저항성을 제공하는 데 중요하다. "테일"의 존재는 엑소뉴클레아제 분해로부터 mRNA를 보호하는 역할을 한다.

- [0154] 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시내용의 mRNA (예를 들어, 외인성 사이토카인을 인코딩하는 mRNA, CAR을 인코딩하는 mRNA, 또는 융합 단백질을 인코딩하는 mRNA)는 5' 캡 구조를 포함한다. 5' 캡은 전형적으로 다음과 같이 추가된다: 첫째, RNA 말단 포스파타아제가 5' 뉴클레오티드에서 말단 인산염 기 중 하나를 제거하여 2개의 말단 인산염을 남기고; 그 다음 구아노신 트리포스페이트(GTP)이 구아닐릴 트랜스퍼라제를 통해 말단 인산염에 추가되어 5' 트리포스페이트 연결을 생성한 다음; 구아닌의 7-질소는 메틸트랜스퍼라제에 의해 메틸화된다. 캡 구조의 예는 m7G(5')ppp(5'(A,G(5')ppp(5')A 및 G(5')ppp(5')G를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 캡은 Cap0 구조를 포함한다. cap0 구조는 염기 1과 2에 부착된 리보스의 2'-O-메틸 잔기가 부족하다. 일부 구현예에서, 캡은 AGCap1 구조를 포함한다. AGCap1 구조는 염기 2에 2'-O-메틸 잔기를 가지고 있다. 일부 구현예에서, 캡은 Cap2 구조를 포함한다. Cap2 구조는 염기 2와 3 모두에 2'-O-메틸 잔기가 부착되어 있다. 일부 구현예에서, 캡 구조는 AGCap1, m6AGCap1 또는 역전 방지 캡 유사체 (ARCA)를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 변형된 mRNA는 m6AGCap1 및 슈도우리딘 (PsU)을 포함하는 변형된 뉴클레오티드를 포함한다.
- [0155] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 mRNA (예를 들어, 외인성 사이토카인을 인코딩하는 mRNA, CAR을 인코딩하는 mRNA, 또는 융합 단백질을 인코딩하는 mRNA)는 3' 폴리(A) 테일 구조를 포함한다. mRNA의 3' 말단 상의 폴리(A) 테일은 전형적으로 약 10 내지 400개의 아데노신 뉴클레오티드 (서열 번호: 176) (예를 들어, 약 100 내지 400개의 아데노신 뉴클레오티드, 약 10 내지 200개의 아데노신 뉴클레오티드, 약 10 내지 150개의 아데노신 뉴클레오티드, 약 10 내지 100개의 아데노신 뉴클레오티드, 약 20 내지 70개의 아데노신 뉴클레오티드, 또는 약 20 내지 60개의 아데노신 뉴클레오티드)를 포함한다. 일부 구현예에서, mRNA는 3' 폴리(C) 테일 구조를 포함한다. mRNA의 3' 말단 상의 적합한 폴리(C) 테일은 전형적으로 약 10 내지 200개의 시토신 뉴클레오티드 (서열 번호: 177) (예를 들어, 약 10 내지 150개의 시토신 뉴클레오티드, 약 10 내지 100개의 시토신 뉴클레오티드, 약 20 내지 70개의 시토신 뉴클레오티드, 약 20 내지 60개의 시토신 뉴클레오티드, 또는 약 10 내지 40개의 시토신 뉴클레오티드)를 포함한다. 폴리(C) 테일은 폴리(A) 테일에 추가되거나 폴리(A) 테일의 대체물이 될 수 있다.
- [0156] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 mRNA (예를 들어, 외인성 사이토카인을 인코딩하는 mRNA, CAR을 인코딩하는 mRNA, 또는 융합 단백질을 인코딩하는 mRNA)는 5' 및/또는 3' 미번역 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 5' 미번역 영역은 mRNA의 안정성 또는 번역에 영향을 미치는 하나 이상의 요소, 예를 들어 철 반응 요소를 포함한다. 일부 구현예에서, 5' 미번역 영역은 길이가 약 50 내지 500개 뉴클레오티드일 수 있다.
- [0157] 일부 구현예에서, 3' 미번역 영역은 폴리아데닐화 신호 중 하나 이상, 세포 내 mRNA의 위치 안정성에 영향을 미치는 단백질에 대한 결합 부위, 또는 miRNA에 대한 하나 이상의 결합 부위를 포함한다. 일부 구현예에서, 3' 미번역 영역은 길이가 50 내지 500개 뉴클레오티드 이상일 수 있다.
- [0158] 변형 동안 면역 세포의 처리 및 배양
- [0159] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 면역 세포를 변형시키는 과정 동안 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 처리하는 하나 이상의 단계를 포함한다.
- [0160] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 시험관내 전사된 mRNA에 의해 활성화된 경로의 조절제로 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 처리하는 단계를 포함한다. 시험관내 전사(IVT) mRNA는 다양한 엔도솜 선천성 면역 수용체 (톨 유사 수용체 3 (TLR3), TLR7 및 TLR8) 및 세포질 선천성 면역 수용체 (단백질 키나제 RNA 활성화 (PKR), 레틴산 유도성 유전자 I 단백질 (RIG-I), 흑색종 분화 연관 단백질 5 (MDA5) 및 2'-5'-올리고아데닐레이트 합성효소 (OAS))에 의해 인식된다. 이러한 다양한 경로를 통한 신호전달은 1형 인터페론 (IFN), 종양 괴사 인자 (TNF), 인터루킨-6 (IL-6), IL-12 및 전사 프로그램 캐스케이드의 활성화와 연관된 염증을 초래한다. 전반적으로 이들은 특정 면역 반응을 유도할 수 있는 염증 유발 미세환경을 만든다. 또한 진핵생물 번역 개시 인자 2α (eIF2α) 인산화에 의한 번역의 둔화, 리보뉴클레아제 L (RNaseL)에 의한 향상된 RNA 분해, 및 자가 증폭 mRNA의 과발현 및 복제 억제와 같은 다운스트림 효과는 IVT mRNA의 약동학 및 약력학과 관련이 있다.
- [0161] 일부 구현예에서, 시험관내 전사된 mRNA에 의해 활성화된 경로의 조절제는 RNase 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 시험관내 전사된 mRNA에 의해 활성화된 경로의 조절제는 RNaseL, RNase T2 또는 RNase1 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 시험관내 전사된 mRNA에 의해 활성화된 경로의 조절제는 RNaseL 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, RNaseL 억제제는 수니티닙을 포함한다. 일부 구현예에서, RNaseL 억제제는 ABCE1을 포함한다.

- [0162] 일부 구현예에서, RNaseL 억제제로의 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)의 처리는 RNaseL 억제제로 처리되지 않은 동일한 유형의 변형된 면역 세포에서의 mRNA 안정성에 비해 변형된 면역 세포에서의 mRNA 안정성을 증가시킨다. 일부 구현예에서, RNaseL 억제제로의 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)의 처리는 RNaseL 억제제로 처리되지 않은 동일한 유형의 변형된 면역 세포에서의 외인성 사이토카인 발현에 비해 변형된 면역 세포에서의 외인성 사이토카인 발현을 증가시킨다. 일부 구현예에서, RNaseL 억제제로의 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)의 처리는 RNaseL 억제제로 처리되지 않은 동일한 유형의 변형된 면역 세포에서의 융합 단백질 발현에 비해 변형된 면역 세포에서의 융합 단백질 발현을 증가시킨다. 일부 구현예에서, RNaseL 억제제로의 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)의 처리는 RNaseL 억제제로 처리되지 않은 동일한 유형의 변형된 면역 세포에서의 효과기 활성화에 비해 변형된 면역 세포에서의 효과기 활성을 증가시킨다.
- [0163] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 처리하는 단계는 면역 세포에 mRNA를 전달하는 단계 전에 일어난다.
- [0164] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 사이토카인 또는 면역 자극 재조합 단백질과 함께 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 배양하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IFN- α , IFN- β , IFN- γ , TNF α , IL-6, STINGL, LPS, CD40 작용제, 4-1BB 리간드, 재조합체 4-1BB, CD19 작용제, TLR 작용제 (예를 들어, TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-7, TLR-8 또는 TLR-9), TGF- β (예를 들어, TGF- β 1, TGF- β 2, 또는 TGF- β 3), 글루코코르티코이드, 면역 복합체, 인터루킨-1 알파 (IL-1 α), IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-20, 과립구-대식세포 집락-자극 인자 (GM-CSF), 과립구 집락-자극 인자 (G-CSF), 백혈병 억제 인자 (LIF), 온코스타틴 M (OSM), TNF- β , CD154, 림프독소 베타 (LT- β), A 증식 유도 리간드 (APRIL), CD70, CD153, 글루코코르티코이드 유도 TNF 수용체 리간드 (GITRL), 종양 괴사 인자 슈퍼패밀리 구성원 14 (TNFSF14), OX40L (CD252), TALL-1 (종양 괴사 인자 리간드 슈퍼패밀리 구성원 13B - TNFSF13B), TNF 관련 세포자멸사 유도 리간드 (TRAIL), 세포자멸사의 TNF 관련 약한 유도제 (TWEAK), TNF 관련 활성화 유도 사이토카인 (TRANCE), 에리트로포이에틴 (Epo), 갑상선 과산화효소 전구체 (Tpo), FMS 관련 티로신 키나제 3 리간드 (FLT-3L), 줄기 세포 인자 (SCF), 대식세포 집락-자극 인자 (M-CSF), 메로조이트 표면 단백질 (MSP), 뉴클레오티드 결합 올리고머화 도메인-함유 단백질 (NOD) 리간드 (예를 들어, NOD1, NOD2, 또는 NOD1/2 작용제), RIG-I 유사 수용체 (RLR) 리간드 (예를 들어, 5'ppp-dsRNA, 3p-hpRNA, 폴리(I:C), 또는 폴리(dA:dT)), C-유형 렉틴 수용체 (CLR) 리간드 (예를 들어, 커들란, β -글루칸, HKCA, 라미나린, 푸스틀란, 스크레로글루칸, WGP 분산제, WGP 가용화제, 자이모산, 자이모산 고갈된, 푸르푸르만, b-GlcCer, GlcC14C18, HKMT, TDB, TDB-HS15, 또는 TDM), 사이클릭 디뉴클레오티드 센서 리간드 (예를 들어, 인터페론 유전자 (STING) 리간드의 C-Gas 작용제 또는 자극제), 인플라마솜 유도제 (예를 들어, 명반, ATP, CPPD 결정, 헤모조인, MSU 결정, Nano-SiO₂, 리제리신, 또는 TDB), 아릴 탄화수소 (AhR) 리간드 (예를 들어, FICZ, 인디루빈, ITE, 또는 L-키뉴레닌), 알파-단백질 키나제 1 (ALPK1) 리간드, 다중-PRR 리간드, NF κ B/NFAT 활성화제 (예를 들어, 콘카발린 A, 이오노마이신, PHA-P, 또는 PMA) 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 IFN- β 를 포함한다.
- [0165] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 배양하는 단계는 면역 세포에 mRNA를 전달하는 단계 후에 일어난다.
- [0166] 일부 구현예에서, 사이토카인 또는 면역 자극 재조합 단백질과 함께 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 배양하는 것은 사이토카인 또는 면역 자극 재조합 단백질과 함께 배양되지 않은 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 변형된 면역 세포의 생존능을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 사이토카인 또는 면역 자극 재조합 단백질과 함께 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 배양하는 것은 사이토카인 또는 면역 자극 재조합 단백질과 함께 배양되지 않은 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 변형된 면역 세포의 단백질 (예를 들어, 외인성 사이토카인, CAR, 또는 융합 단백질) 발현을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 사이토카인 또는 면역 자극 재조합 단백질과 함께 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 배양하는 것은 사이토카인 또는 면역 자극 재조합 단백질과 함께 배양되지 않은 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 단백질 (예를 들어, 외인성 사이토카인, CAR, 또는 융합 단백질) 발현의 수명을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 사이토카인 또는 면역 자극 재조합 단백질과 함께 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 배양하는 것은 사이토카인 또는 면역 자극 재조합 단백질과 함께 배양되지 않은 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 변형된 면역 세포의 효과기 활성을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 사이토카인 또는 면역 자극 재조합 단백질과

함께 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 배양하는 것은 사이토카인 또는 면역 자극 제조물 단백질과 함께 배양되지 않은 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 변형된 면역 세포의 전-염증성 (M1) 분극화를 증가시킨다.

[0167] 변형된 면역 세포

[0168] 일부 구현예에서, 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 본 개시내용의 방법에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 외인성 사이토카인 및/또는 CAR을 인코딩하는 변형된 mRNA를 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 외인성 사이토카인 및/또는 CAR을 인코딩하는 비-변형 mRNA를 포함하는 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 증가된 생존능을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 외인성 사이토카인 및/또는 CAR을 인코딩하는 변형된 mRNA를 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 외인성 사이토카인 및/또는 CAR을 인코딩하는 비-변형 mRNA를 포함하는 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 외인성 사이토카인 및/또는 CAR을 인코딩하는 mRNA의 증가된 발현을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 외인성 사이토카인 및/또는 CAR을 인코딩하는 변형된 mRNA를 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 외인성 사이토카인 및/또는 CAR을 인코딩하는 비-변형 mRNA를 포함하는 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 증가된 외인성 사이토카인 및/또는 CAR 발현을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 외인성 사이토카인 및/또는 CAR을 인코딩하는 변형된 mRNA를 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 외인성 사이토카인 및/또는 CAR을 인코딩하는 비-변형 mRNA를 포함하는 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 증가된 외인성 사이토카인 및/또는 CAR의 증가된 수명을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 외인성 사이토카인 및/또는 CAR을 인코딩하는 변형된 mRNA를 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 외인성 사이토카인 및/또는 CAR을 인코딩하는 비-변형 mRNA를 포함하는 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 증가된 효과기 활성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 외인성 사이토카인 및/또는 CAR을 인코딩하는 변형된 mRNA를 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 외인성 사이토카인 및/또는 CAR을 인코딩하는 비-변형 mRNA를 포함하는 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 증가된 전-염증성 (M1) 분극화를 나타낸다.

[0169] 일부 구현예에서, 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 본 개시내용에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 융합 단백질을 인코딩하는 변형된 mRNA를 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 융합 단백질을 인코딩하는 비-변형 mRNA를 포함하는 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 증가된 생존능을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 융합 단백질을 인코딩하는 변형된 mRNA를 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 융합 단백질을 인코딩하는 비-변형 mRNA를 포함하는 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 융합 단백질을 인코딩하는 mRNA의 증가된 발현을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 융합 단백질을 인코딩하는 변형된 mRNA를 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 융합 단백질을 인코딩하는 비-변형 mRNA를 포함하는 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 융합 단백질의 증가된 수명을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 융합 단백질을 인코딩하는 변형된 mRNA를 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 융합 단백질을 인코딩하는 비-변형 mRNA를 포함하는 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 증가된 효과기 활성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 바와 같은 융합 단백질을 인코딩하는 변형된 mRNA를 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 융합 단백질을 인코딩하는 비-변형 mRNA를 포함하는 동일한 유형의 변형된 면역 세포에 비해 증가된 전-염증성 (M1) 분

극화를 나타낸다.

[0170] **검정**

[0171] 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)에서 본원에 기재된 바와 같은 핵산 작제물의 존재를 확인하기 위해 다양한 검정이 수행될 수 있다. 예를 들어, 이러한 검정은 서던 및 노던 블롯팅, RT-PCR 및 PCR과 같은 당업자에게 잘 알려진 "분자 생물학적" 분석; 및 "생화학적" 검정, 예를 들어 면역학적 수단(ELISA 및 웨스턴 블롯)에 의한 특정 펩티드의 존재 또는 부재 검출을 포함한다. 본 개시내용의 다른 검정은 예를 들어, 형광 활성화 세포 분류 (FACS), 면역형광 현미경검사, MSD 사이토카인 분석, 질량 분광분석 (MS), RNA-Seq 및 기능적 검정을 포함한다.

[0172] 면역 세포 생존능, 핵산 발현, 핵산 수명, 단백질 (예를 들어, 외인성 사이토카인, CAR, 또는 융합 단백질) 발현, 단백질 (예를 들어, 외인성 사이토카인, CAR, 또는 융합 단백질) 수명, 효과기 활성, 및 전-염증성 (M1) 분극화 등의 (이에 제한되지 않음) 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)의 다양한 특징을 결정하기 위해 다양한 검정이 수행될 수 있다. 예를 들어, 이러한 검정은 유동 세포측정, 정량적 PCR, 및 시험관내 기능 검정, 예컨대 사이토카인/케모카인 분비, 식균작용, 및 표적 종양 세포의 특정 용해 검정을 포함한다.

[0173] **외인성 사이토카인**

[0174] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 융합 단백질을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 적어도 하나의 외인성 사이토카인 및 적어도 하나의 키메라 항원 수용체 (CAR)를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "외인성 사이토카인"은 면역 세포 내의 사이토카인을 인코딩하는 외인성 핵산 물질 (예를 들어, DNA 또는 RNA)의 도입의 결과로서 생성된 사이토카인을 지칭한다. 일부 구현예에서, 외인성 사이토카인은 전-염증성 (M1) 사이토카인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 전-염증성 사이토카인은 유형 I 인터페론 (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21, IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ , 또는 IFN- κ), 유형 II 인터페론 (IFN- γ), 유형 III 인터페론 (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, 또는 IFN- λ 4), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, 또는 GM-CSF이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 외인성 사이토카인은 항-염증성 (M2) 사이토카인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-염증성 사이토카인은 IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, M-CSF, 또는 TGF- β 이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 유형 I 인터페론 (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21, IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ , 또는 IFN- κ), 유형 II 인터페론 (IFN- γ), 유형 III 인터페론 (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, 또는 IFN- λ 4), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, GM-CSF, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, M-CSF, 또는 TGF- β 이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 표 1로부터 선택된다.

[0175] 일부 구현예에서, 본 발명의 외인성 사이토카인은 내인성 사이토카인 (예를 들어, 표 2a 및 표 2b에서의 서열)과 동일한 선형 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 외인성 사이토카인은 조작된 아미노산 서열 (예를 들어, 표 6에서의 서열)을 포함하는 사이토카인을 포함한다. 일부 구현예에서, 조작된 사이토카인 아미노산 서열은 내인성 사이토카인 서열로부터 유래된다.

[0176] 일부 구현예에서, 외인성 사이토카인은 원순열(circular permutation)이거나 이를 포함한다. 원순열은, 아미노산의 섹션이 내인성 단백질의 중량의 아미노산의 영역이 대신 N-말단 또는 C-말단 끝에 있지만 생성된 단백질은 여전히 내인성 단백질과 유사한 전체적 3차원 형상을 갖도록 재배열된 단백질의 버전이다. 일부 구현예에서, 사이토카인의 원순열을 포함하는 외인성 사이토카인은 내인성 사이토카인과 동일한 선형 아미노산 서열을 포함하는 외인성 사이토카인에 비해 사이토카인과 그의 상응하는 사이토카인 수용체 사이의 증가된 결합을 가질 것이다. 일부 구현예에서, 사이토카인의 원순열을 포함하는 외인성 사이토카인은 내인성 사이토카인과 동일한 선형 아미노산 서열을 포함하는 외인성 사이토카인에 비해 증가된 신호전달을 가질 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 외인성 사이토카인은 IL-1 β , IL-4, IL-10, 또는 IL-13의 원순열을 포함한다.

[0177] 일부 구현예에서, 외인성 사이토카인은 단일-사슬 사이토카인이거나 이를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 단일-사슬 사이토카인은 함께 융합된 사이토카인의 2개 이상의 카피를 포함한다. 일부 구현예에서, 단일-사슬 사이토카인에서 사이토카인의 2개 이상의 카피는 링커에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 단일-사슬 사이토카인은 본 개시내용의 외인성 사이토카인이 그의 상응하는 사이토카인 수용체에 결합될 때 다량체로서 작용하는

내인성 사이토카인을 모방할 수 있게 한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 외인성 사이토카인은 IFN- γ , TNF- α , IL-12, 또는 IL-10의 2개 이상의 카피를 포함하는 단일-사슬 사이토카인을 포함한다.

[0178] 일부 구현예에서, 외인성 사이토카인은 단량체 사이토카인이거나 이를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 단량체 사이토카인은 그의 상응하는 사이토카인 수용체에 결합하기 위해 다량체화 (예를 들어, 이량체화 또는 삼량체화)할 필요가 없도록 조작되었다. 일부 구현예에서, 본 발명의 외인성 사이토카인은 IFN- γ , TNF- α , IL-12, 또는 IL-10의 조작된 버전을 포함하는 단량체 사이토카인을 포함한다.

[0179] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0180] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 96% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 97% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 98% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 외인성 사이토카인은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다.

[0181] 융합 단백질

[0182] 용어 "융합 단백질"은, 본원에서 사용되는 바와 같이, 사이토카인이 그의 테더링된 수용체에 분자내 결합하고 하류 신호전달을 유도할 수 있도록 그의 상응하는 수용체 서브유닛 중 적어도 하나에 융합된 사이토카인을 포함하는 인공 키메라 단백질을 지칭한다. 융합 단백질은, 예를 들어, 입양 세포 전달로의 요법으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 및/또는 수지상 세포는 환자로부터 (예를 들어, 혈액, 종양 또는 복수액으로부터) 제거되고 이들이 융합 단백질을 발현하도록 변형된다. 일부 구현예에서, 이러한 변형된 면역 세포는 이어서 요법으로서 동일한 또는 상이한 환자에게 재도입된다.

[0183] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 하나 이상의 사이토카인, 하나 이상의 링커 및 하나 이상의 사이토카인 수용체 중 하나 이상을 포함할 수 있다 (도 1 참조). 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 막-결합된 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 막-결합된 것이 아니다.

[0184] 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 융합 단백질은, N-말단으로부터 C-말단까지, 신호 펩티드, 사이토카인, 링커, 및 사이토카인 수용체를 포함한다 (도 2 참조).

[0185] 일부 구현예에서, 융합 단백질은 사이토카인과 사이토카인 수용체 사이의 링커를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "링커"는 본 개시내용의 융합 단백질에서 폴리펩티드 사슬 내의 사이토카인 수용체에 사이토카인을 연결하도록 기능하는 임의의 올리고- 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 링커는 최대 300개의 아미노산, 바람직하게는 5 내지 100개의 아미노산, 또한 가장 바람직하게는 5 내지 30개의 아미노산을 포함할 수 있다.

[0186] 일부 구현예에서, 융합 단백질을 포함하는 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 제어 시스템을 포함할 수 있다: 안전 스위치 (예를 들어, 온 스위치 및 오프 스위치, 자살 스위치), 전사 제어 (예를 들어 세포-특이적 프로모터, 세포-상태 특이적 프로모터, 융합 단백질 활성화의 하류의 프로모터, 내인성 신호전달 경로의 하류의 프로모터, 또는 약물-유도가능 전사), 융합 단백질 mRNA의 후-전사 제어 (예를 들어 내인성 또는 재조합 miRNA로의 RNA 기반 억제), 또는 융합 단백질의 구조 또는 안정성의 후-번역 제어 (예를 들어 세포내 도메인이 약물/광-유도가능 회합 (신호전달 허용을 위함) 또는 해리 (신호전달 억제를 위함)에 의해 전체 구조와 조건부로 회합하는, 또는 안정성이 유도가능 안정화 (신호전달 허용을 위함) 또는 분해 (신호전달 억제를 위함)에 대해 약물-조절되는 융합 단백질). 이들 제어 시스템은 조합되어 로직 게이트, 예를 들어 AND 게이트 (예를 들어 약물-의존적 방식으로 회합하는, 그에 따라 융합 단백질 활성화 및 소분자의 존재를 필요로 하는 융합 단백질-유도가능 프로모터 및 세포핵 도메인을 갖는 융합 단백질), OR 게이트 (예를 들어 융합 단백질 활성화 또는 소분자 부가에 따르는 전사 활성인 프로모터의 제어 하에서의 융합 단백질), 및/또는 NOT 게이트 (예를 들어 자연 면역 세포 신호전달 상태에서 발현되는 내인성 miRNA (예컨대 특정 사이토카인 신호전달 경로에 의해 상향조절된, 그에 따라 단지 이 사이토카인의 부재 하에 융합 단백질을 발현하는 miRNA)에 의해 mRNA가 분해되는 융합 단백질을)를 생성한다. 일부 구현예에서, 변형된 면역 세포, 예를 들어, 변형된 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포는, 그 안에서 융합 단백질을 발현시킴으로써 생성된다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 사이토카인, 링커, 및 사이토카인 수용체를 포함하는 융합 단백질을 포함하며, 여기서 면역 세포는 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포를 포함하고, 여기서 사이토카인은 사이토카인 수용체에 결합한다.

[0187] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 1로부터 선택된 사이토카인 및 표 1에서 동일한 행으로부터 선택된 상응하는 수용체 1을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 1로부터 선택된 사이토카인 및 표 1에서 동일한 행으로부터 선택된 상응하는 수용체 2/공동수용체를 포함한다.

[0188] 표 1 - 사이토카인 및 상응하는 수용체

사이토카인	M1/M2	수용체 1	수용체 2 또는 공동수용체
IFN- α 2	M1	IFNAR1	IFNAR2
IFN- β	M1	IFNAR1	IFNAR2
IFN- γ	M1	IFNGR1	IFNGR2
TNF- α	M1	TNFR1	TNFR2
IL-1 β	M1	IL-1R1	IL-1R3
IL-6	M1	IL-6Ra	gp130
IL-12	M1	IL-12-R β 1	IL-12-R β 2
IL-4	M2	IL-4Ra	IL-2R γ c 또는 IL-13Ra1
IL-10	M2	IL-10R1	IL-10R2
IL-13	M2	IL-13Ra1	IL-4Ra
IL-18	M2	IL-18Ra	IL-18R β

[0189]

[0190] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 인터류킨 10 (IL-10), 링커, 및 인터류킨-10 수용체 (IL10R)를 포함한다.

[0191] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 인터페론 베타 (IFN β), 링커, 및 인터페론- α/β 수용체 (IFNAR)를 포함한다.

[0192] 일부 구현예에서, 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 본 개시내용의 키메라 항원 수용체 (CAR)를 추가로 포함한다.

[0193] 본 개시내용은 또한, 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 서열 (예를 들어, 단리된 핵산 서열)을 포함하는 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 제공하며, 여기서 핵산 서열은 사이토카인을 인코딩하는 핵산 서열, 링커를 인코딩하는 핵산 서열 및 사이토카인 수용체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하고, 여기서 세포는 융합 단백질을 발현하는 줄기 세포, 대식세포, 단핵구 또는 수지상 세포이다.

- [0194] 일부 구현예에서, 융합 단백질은, 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)에서의 발현을 위한, 사이토카인 수용체 등의, 융합 단백질의 또 다른 도메인에 작동가능하게 연결된 사이토카인을 포함한다.
- [0195] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)의 표면에서 발현된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 사이토카인 생성, 유전자 발현 변화, 세포 표면 마커, 및/또는 기능 검정에 의해 나타나는 바와 같이 전-염증성 표현형을 유도한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 사이토카인 생성, 유전자 발현 변화, 세포 표면 마커, 및/또는 기능 검정에 의해 나타나는 바와 같이 항-염증성 표현형을 유도한다.
- [0196] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 9로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 9로부터 선택된 서열과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 9로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 9로부터 선택된 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 9로부터 선택된 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 9로부터 선택된 서열과 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 9로부터 선택된 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 9로부터 선택된 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 9로부터 선택된 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0197] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 10으로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 10으로부터 선택된 서열과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 10으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 10으로부터 선택된 서열과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 10으로부터 선택된 서열과 적어도 96% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 10으로부터 선택된 서열과 적어도 97% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 10으로부터 선택된 서열과 적어도 98% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 10으로부터 선택된 서열과 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 10으로부터 선택된 서열과 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다.
- [0198] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 시간에 따라 전-염증성 표현형을 유지한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는, 면역 세포가 융합 단백질을 인코딩하는 핵산으로 변형된 후 적어도 4시간, 2일, 4일, 7일, 14일, 및/또는 28일 전-염증성 표현형을 유지한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 가용성 사이토카인으로의 전처리에 의해 유도된 면역 세포보다 더 길게 전-염증성 표현형을 유지한다.
- [0199] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 시간에 따라 항-염증성 표현형을 유지한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는, 면역 세포가 융합 단백질을 인코딩하는 핵산으로 변형된 후 적어도 4시간, 2일, 4일, 7일, 14일, 및/또는 28일 항-염증성 표현형을 유지한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 가용성 사이토카인으로의 전처리에 의해 유도된 면역 세포보다 더 길게 전-염증성 표현형을 유지한다.
- [0200] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 전-염증성 표현형을 유지하고/거나 항-염증성 사이토카인에 의한 도전시 달리 전복에 저항한다. 일부 구현예에서, 환경 사이토카인에 대한 변형된 면역 세포의 민감성은 항-염증성 사이토카인

의 농도 증가에 따라 전-염증성 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 처리에 의해 전-염증성 마커의 용량-반응 곡선을 생성함으로써 측정된다. 일부 구현예에서, 환경 사이토카인에 대한 변형된 면역 세포의 민감성은 전-염증성 사이토카인의 농도 증가에 따라 전-염증성 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 처리에 의해 전-염증성 마커의 용량-반응 곡선을 생성함으로써 (예를 들어, IFN- β 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포에 대한 가용성 IFN- β 의 효과를 정량화함으로써) 측정된다.

[0201] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 항-염증성 표현형을 유지하고/거나 전-염증성 사이토카인에 의한 도전시 달리 전 복에 저항한다. 일부 구현예에서, 환경 사이토카인에 대한 변형된 면역 세포의 민감성은 전-염증성 사이토카인의 농도 증가에 따라 항-염증성 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 처리에 의해 항-염증성 마커의 용량-반응 곡선을 생성함으로써 측정된다. 일부 구현예에서, 환경 사이토카인에 대한 변형된 면역 세포의 민감성은 항-염증성 사이토카인의 농도 증가에 따라 항-염증성 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 처리에 의해 항-염증성 마커의 용량-반응 곡선을 생성함으로써 (예를 들어, IL-10 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포에 대한 가용성 IL-10의 효과를 정량화함으로써) 측정된다.

[0202] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 이웃하는 세포에 대한 최소 효과를 갖는다. 일부 구현예에서, 비-변형 세포 (예를 들어, 본 개시내용의 융합 단백질을 포함하지 않는 면역 세포)에 대한 본 개시내용의 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)의 효과는, 변형된 면역 세포를 비-변형 면역 세포와 공동배양하고 유동 세포측정을 사용하여 비-변형 세포에서 전-염증성 및 항-염증성 마커의 발현을 분석함으로써 테스트될 수 있다. 일부 구현예에서, 변형된 면역 세포 및 비-변형 면역 세포는 변형된 면역 세포 및 비-변형 면역 세포가 서로 접촉하는 배양 접시에서 공동배양될 수 있다. 일부 구현예에서, 변형된 면역 세포 및 비-변형 면역 세포는 변형된 면역 세포 및 비-변형 면역 세포가 트랜스웰 검정 막에 의해 분리되어 있는 배양 접시에서 공동배양될 수 있다. 일부 구현예에서, 비-변형 면역 세포에 대한 변형된 면역 세포의 효과를 테스트하기 위한 양성 대조군은, 확산되어 본 개시내용의 융합 단백질 대신에 이웃하는 세포를 자극할 수 있는 가용성 사이토카인을 발현하는 변형된 면역 세포를 포함한다.

[0203] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질을 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 이웃하는 세포에 대하여 최소 세포독성 효과를 갖는다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질을 포함하도록 면역 세포를 변형하는 것은 변형된 면역 세포에 대하여 세포독성이 아니다. 일부 구현예에서는, 변형된 면역 세포로부터의 RNAseq 데이터를 검사하여 세포독성 효과를 나타내는 유전자의 상향조절이 존재하는지의 여부를 결정한다.

[0204] 일부 구현예에서, CAR을 또한 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)에서의 본 개시내용의 융합 단백질의 발현은 CAR을 포함하지만 융합 단백질을 포함하지 않는 변형된 면역 세포에 비해 변형된 면역 세포의 표적화된 효과기 기능 (예를 들어, 식균작용, 표적화된 세포 세포독성, 항원 제시, 또는 사이토카인 분비)을 감소시키지 않는다. 일부 구현예에서, CAR을 또한 포함하는 변형된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)에서의 본 개시내용의 융합 단백질의 발현은 CAR을 포함하지만 융합 단백질을 포함하지 않는 변형된 면역 세포에 비해 변형된 면역 세포의 표적화된 효과기 기능 (예를 들어, 식균작용, 표적화된 세포 세포독성, 항원 제시, 또는 사이토카인 분비)을 증가시킨다.

[0205] 사이토카인

[0206] 본 개시내용은 사이토카인을 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 전-염증성 (M1) 사이토카인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 전-염증성 사이토카인은 유형 I 인터페론 (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21, IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ , 또는 IFN- κ), 유형 II 인터페론 (IFN- γ), 유형 III 인터페론 (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, 또는 IFN- λ 4), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, 또는 GM-CSF이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 항-염증성 (M2) 사이토카인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-염증성 사이토카인은 IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, M-CSF, 또는 TGF- β 이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 유형 I 인터페론 (IFN- α 1, IFN- α 2, IFN- α 4, IFN- α 5, IFN- α 6, IFN- α 7, IFN- α 8, IFN- α 10, IFN- α 13, IFN- α 14, IFN- α 16, IFN- α 17, IFN- α 21, IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ , 또는 IFN- κ), 유형 II 인터페론 (IFN- γ), 유형 III 인터페론 (IFN- λ 1, IFN- λ 2, IFN- λ 3, 또는 IFN- λ 4), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, GM-CSF, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, M-CSF, 또는 TGF- β 이거나 이를 포함한다. 일부 구현

예에서, 사이토카인은 표 1로부터 선택된다.

- [0207] 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 내인성 사이토카인 (예를 들어, 표 2a 및 표 2b에서의 서열)과 동일한 선형 아미노산 서열을 포함하는 사이토카인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 조작된 아미노산 서열 (예를 들어, 표 6에서의 서열)을 포함하는 사이토카인을 포함한다. 일부 구현예에서, 조작된 사이토카인 아미노산 서열은 내인성 사이토카인 서열로부터 유래된다.
- [0208] 일부 구현예에서, 조작된 사이토카인은 원순열이거나 이를 포함한다. 원순열은, 아미노산의 섹션이 내인성 단백질의 중앙의 아미노산의 영역이 대신 N-말단 또는 C-말단 끝에 있지만 생성된 단백질은 여전히 내인성 단백질과 유사한 전체적 3차원 형상을 갖도록 재배열된 단백질의 버전이다. 일부 구현예에서, 사이토카인의 원순열을 포함하는 융합 단백질은 내인성 사이토카인과 동일한 선형 아미노산 서열을 포함하는 사이토카인을 포함하는 융합 단백질에 비해 사이토카인과 사이토카인 수용체 사이의 증가된 결합을 가질 것이다. 일부 구현예에서, 사이토카인의 원순열을 포함하는 융합 단백질은 내인성 사이토카인과 동일한 선형 아미노산 서열을 포함하는 사이토카인을 포함하는 융합 단백질에 비해 증가된 신호전달을 가질 것이다. 일부 구현예에서, 사이토카인의 원순열을 포함하는 융합 단백질은 내인성 사이토카인과 동일한 선형 아미노산 서열을 포함하는 사이토카인을 포함하는 융합 단백질에 비해 더 짧은 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 IL-1 β , IL-4, IL-10, 또는 IL-13의 원순열을 포함한다.
- [0209] 일부 구현예에서, 조작된 사이토카인은 단일-사슬 사이토카인이거나 이를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 단일-사슬 사이토카인은 함께 융합된 사이토카인의 2개 이상의 카피를 포함한다. 일부 구현예에서, 단일-사슬 사이토카인에서 사이토카인의 2개 이상의 카피는 링커에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 단일-사슬 사이토카인은 본 개시내용의 융합 단백질이 사이토카인 수용체에 결합될 때 다량체로서 작용하는 내인성 사이토카인을 모방할 수 있게 한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 IFN- γ , TNF- α , IL-12, 또는 IL-10의 2개 이상의 카피를 포함하는 단일-사슬 사이토카인을 포함한다.
- [0210] 일부 구현예에서, 조작된 사이토카인은 단량체 사이토카인이거나 이를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 단량체 사이토카인은 그의 상응하는 사이토카인 수용체에 결합하기 위해 다량체화 (예를 들어, 이량체화 또는 삼량체화)할 필요가 없도록 조작되었다. 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 IFN- γ , TNF- α , IL-12, 또는 IL-10의 조작된 버전을 포함하는 단량체 사이토카인을 포함한다.
- [0211] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 2a, 표 2b, 또는 표 6으로부터 선택된 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0212] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 96% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 97% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 98% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내

용의 융합 단백질은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 4a, 표 4b, 또는 표 7로부터 선택된 서열과 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다.

[0213] 링커

[0214] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 사이토카인과 사이토카인 수용체 사이의 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 유연한 링커이다. 일부 구현예에서, 유연한 링커는 주로 비극성 (예를 들어, 세린 또는 트레오닌) 또는 극성 (예를 들어, 글리신)의 작은 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 유연한 링커는 링커의 용해도를 개선하기 위해 공지된 링커에 비해 아미노산 치환 (예를 들어, 라이신, 글루탐산, 글루타민, 아스파르트산, 락/또는 아스파라긴)을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커의 유연성은 링커가 나선 (즉, 강성 구조) 또는 비-구조화 (즉, 유연한) 코일로 폴딩되는지 테스트하기 위해 원편광 이색성 분광법을 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, 링커는 절단가능 링커이다. 일부 구현예에서, 링커는 5-50개 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 19-26개 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 26개 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 길이가 적어도 90 옹스트롬이다. 일부 구현예에서, 링커는 글리신 (G), 세린 (S), 트레오닌 (T), 라이신 (K), 프롤린 (P), 글루탐산 (E), 글루타민 (Q), 아스파르트산 (D), 아스파라긴 (N), 또는 알라닌 (A)으로부터 선택된 아미노산을 포함한다.

[0215] 일부 구현예에서, 링커는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되거나 이를 포함한다: (G4S)_n 링커 (여기서 n = 1-5) (서열 번호: 170), 위트로우 링커, 락 링커 26.

[0216] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0217] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 96% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 97% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 98% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 링커 서열과 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다.

[0218] 사이토카인 수용체

[0219] 본 개시내용은 사이토카인 수용체를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 수용체는 전-염증성 (M1) 사이토카인 수용체이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 전-염증성 사이토카인 수용체는 IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2, IFNLR1, TNFR1, TNFR2, IL-1R1, IL-1R3, IL-6R α , gp130, IL-12R β 1, IL-12R β 2, IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-23R, CSF2-R α , 또는 CSF2-R β 이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 수용체는 항-염증성 (M2) 사이토카인 수용체이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-염증성 사이토카인 수용체는 IL-4R α , IL-4R α 1, IL-2R γ c, IL-10R1, IL-10R2, IL-13R α 1, IL-18R α , IL-

18R β , CSF1-R, TGF- β R1, 또는 TGF- β R2이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 수용체는 IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2, IFNLR1, TNFR1, TNFR2, IL-1R1, IL-1R3, IL-6R α , gp130, IL-12R β 1, IL-12R β 2, IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-23R, CSF2-R α , CSF2-R β , IL-4R α , IL-4R α 1, IL-2R γ c, IL-10R1, IL-10R2, IL-13R α 1, IL-18R α , IL-18R β , CSF1-R, TGF- β R1, 또는 TGF- β R2이거나 이를 포함한다.

[0220] 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 내인성 사이토카인 (예를 들어, 표 3a 및 표 3b에서의 서열)과 동일한 선형 아미노산 서열을 포함하는 사이토카인 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 융합 단백질은 조작된 아미노산 서열을 포함하는 사이토카인 수용체를 포함한다. 일부 구현예에서, 조작된 사이토카인 아미노산 서열은 내인성 사이토카인 서열로부터 유래된다.

[0221] IFN- β 및 IL-10을 포함한 많은 사이토카인은 이중이량체 수용체 복합체를 통해 신호전달한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 사이토카인 및 사이토카인 수용체 서브유닛을 포함한다 (표 1 참조). 일부 구현예에서, 본 개시내용의 사이토카인은 그의 테더링된 수용체 서브유닛 (융합 단백질 내에 사이토카인과 포함된 수용체 서브유닛)에 결합하고, 이어서 내인성으로 발현된 제2 수용체 서브유닛을 모집할 것이다. 예를 들어, IFN- β 및 IFNAR-1을 포함하는 융합 단백질은 내인성 IFNAR-2를 모집한다. 대안적으로, IFN- β 및 IFNAR-2를 포함하는 융합 단백질은 내인성 IFNAR-1을 모집한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 사이토카인 및 수용체 서브유닛 둘 다 (예를 들어, 표 1로부터 선택된 사이토카인 및 표 1에서 동일한 행으로부터의 수용체 1 및 수용체 2 둘 다)를 포함한다. 일부 구현예에서, 사이토카인 및 수용체 서브유닛 둘 다를 포함하는 본 개시내용의 융합 단백질은 수용체 서브유닛 사이의 절단가능 링커를 추가로 포함한다.

[0222] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 3a 또는 표 3b로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 3a 또는 표 3b로부터 선택된 서열과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 3a 또는 표 3b로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 3a 또는 표 3b로부터 선택된 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 3a 또는 표 3b로부터 선택된 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 3a 또는 표 3b로부터 선택된 서열과 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 3a 또는 표 3b로부터 선택된 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 3a 또는 표 3b로부터 선택된 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 3a 또는 표 3b로부터 선택된 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0223] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 5a 또는 표 5b로부터 선택된 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 5a 또는 표 5b로부터 선택된 서열과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 5a 또는 표 5b로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 5a 또는 표 5b로부터 선택된 서열과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 5a 또는 표 5b로부터 선택된 서열과 적어도 96% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 5a 또는 표 5b로부터 선택된 서열과 적어도 97% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 5a 또는 표 5b로부터 선택된 서열과 적어도 98% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 5a 또는 표 5b로부터 선택된 서열과 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 5a 또는 표 5b로부터 선택된 서열과 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다.

[0224] 신호 펩티드

[0225] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 N-말단에 신호 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 신호 펩티드를 인코딩하는 핵산은 신호 펩티드를 인코딩하는 핵산을 포함한다. 일부 구현예에서, 신호 펩티드는 인간 신호 펩티드이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 신호 펩티드는 막-발현 또는 분비 단백질로부터의 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 신호 펩티드는 막-발현 또는 분비 사이토카인으로부터의 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 신호

펩티드는 조작된 단백질의 세포 막 국소화를 유도하는 임의의 신호 펩티드이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 신호 펩티드는 CD8 신호 펩티드를 포함한다.

[0226] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 96% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 97% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0227] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 80% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 85% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 90% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 95% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 96% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 97% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 98% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 적어도 99% 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 융합 단백질은 표 8로부터 선택된 신호 펩티드 서열과 동일한 서열을 포함하는 하나 이상의 핵산에 의해 인코딩된다.

[0228] 키메라 항원 수용체 (CAR)

[0229] 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 "CAR"는, 본원에서 사용되는 바와 같이, 면역 효과기 세포 상에서 발현되도록 조작되고 세포를 특이적으로 표적화하고/하거나 항원에 결합하는 인공 세포 표면 수용체를 지칭한다. CAR은 예를 들어 입양 세포 전달을 통한 요법으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 및/또는 수지상 세포는 환자로부터 (예를 들어, 혈액, 종양 또는 복수액으로부터) 제거되고 이들이 특정 형태의 항원에 특이적인 수용체를 발현하도록 변형된다. 일부 구현예에서, 이러한 변형된 면역 세포는 이어서 요법으로서 동일한 또는 상이한 대상체에게 재도입된다. 일부 구현예에서, CAR은 항원, 예를 들어 종양 연관 항원에 특이적으로 발현되었다. 일부 구현예에서, CAR은 세포의 도메인, 막형단 도메인 및 세포내 도메인을 포함한다.

[0230] 일부 구현예에서, 변형된 면역 세포, 예를 들어 변형된 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포는 그 안에서 CAR을 발현함으로써 생성된다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 세포의 도메인, 막형단 도메인, 및 세포내 도메인을 포함하는 CAR을 포함하고, 여기서 면역 세포는 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포를 포함한다.

[0231] 일부 구현예에서, CAR은 하나 이상의 세포의 리더 도메인, 하나 이상의 세포의 힌지 도메인 및 하나 이상의 세포내 공동자극 도메인 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[0232] 일부 구현예에서, CAR은 세포의 도메인과 막형단 도메인 사이에 스페이서 도메인 또는 힌지를 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 세포내 도메인과 막형단 도메인 사이에 스페이서 도메인 또는 힌지를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "스페이서 도메인" 또는 "힌지"는 막형단 도메인을 세포의 도메인 또는 폴리펩티드 사슬의 세포내 도메인에 연결하는 기능을 하는 임의의 올리고- 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 스페이서 도메인 또는 힌지는 최대 300개의 아미노산, 바람직하게는 10 내지 100개의 아미노산, 가장 바람직하게는 25 내지 50개의 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 바람직하게는 2 내지 10개 아미노산 길이의

짧은 올리고- 또는 폴리펩티드 링커는 막횡단 도메인과 CAR의 세포내 도메인 사이에 연결을 형성할 수 있다. 링커의 예는 글리신-세린 이중체를 포함한다.

[0233] 일부 구현예에서, CAR을 포함하는 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 및/또는 수지상 세포)는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 제어 시스템을 포함할 수 있다: 안전 스위치 (예를 들어, 온 스위치 및 오프 스위치, 자살 스위치), 로직 게이트, 예를 들어 AND 게이트 (예를 들어, 2개 이상의 CAR, 각각은 완전한 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포) 활성화 또는 기능을 위해 두/모든 CAR의 활성화가 필요하도록 하나 이상의 신호 도메인이 없음), OR 게이트 (예를 들어, 각각 CD3 ζ 과 같은 세포내 도메인 및 공동자극 도메인을 갖는 2개 이상의 CAR), 및/또는 NOT 게이트 (예를 들어, 2개 이상의 CAR, 이들 중 하나는 다른 CAR[들]의 기능을 길항하는 억제 도메인을 포함함).

[0234] 본 개시내용은 또한 CAR을 인코딩하는 핵산 서열 (예를 들어, 단리된 핵산 서열)을 포함하는 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 제공하고, 여기서 핵산 서열은 세포의 도메인을 인코딩하는 핵산 서열, 막횡단 도메인을 인코딩하는 핵산 서열 및 세포내 도메인을 인코딩하는 핵산 서열을 포함하고, 여기서 세포는 CAR을 발현하는 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포이다.

[0235] 일부 구현예에서, CAR은 면역 세포에서의 발현을 위해 막횡단 도메인 또는 세포내 도메인과 같은 CAR의 또 다른 도메인에 작동가능하게 연결되는 세포의 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 도메인을 인코딩하는 핵산은 막횡단 도메인을 인코딩하는 핵산에 작동가능하게 연결되고 막횡단 도메인을 인코딩하는 핵산은 세포내 도메인을 인코딩하는 핵산에 작동가능하게 연결된다.

[0236] 일부 구현예에서, CAR을 포함하는 면역 세포의 효과기 활성화는 CAR의 항원 결합 도메인에 특이적으로 결합하는 항원을 포함하는 표적 세포에 대해 지시된다. 일부 구현예에서, 표적 세포에 대한 표적화된 효과기 활성화는 식균 작용, 표적화된 세포 세포독성, 항원 제시 또는 사이토카인 분비이거나 이를 포함한다.

[0237] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 본원에 기재된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)에서 항-식세포 신호전달을 억제하는 적어도 하나의 도메인 (예를 들어, 세포의 도메인, 막횡단 도메인, 및/또는 세포내 도메인)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 예를 들어 CD47 및/또는 SIRP α 활성화의 억제를 향상시킴으로써 본원에 기재된 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구 또는 수지상 세포)의 효과기 활성을 개선한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 CD47에 결합하고, 예를 들어 SIRP α 활성을 억제하는 음성 음성 수용체로서 작용한다 (예를 들어, CD47 싱크). 일부 구현예에서, SIRP α 에 결합하는 본원에 기재된 CAR은 예를 들어 활성화 수용체를 포함한다 (예를 들어 CD3 ζ 세포내 도메인을 포함한다). 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 CD47과 SIRP α 의 적어도 하나의 상호작용을 억제한다. 일부 구현예에서, CAR은 식세포 로직 게이트이거나 이를 포함한다.

[0238] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 면역 세포 (예를 들어, 본원에 기재된 외인성 사이토카인, 융합 단백질 및/또는 CAR을 포함하거나 발현함)는 하기의 적어도 하나의 변이체 또는 단편을 포함하거나 발현한다: SIRP α (예를 들어, 음성 음성 SIRP α 또는 SIRP α 의 고-친화성 조작된 변이체 (예를 들어, CV1)), 5F9 scFv, B6H12 scFv (예를 들어, 인간화 B6H12 scFv), PD1 (예를 들어, 음성 음성 PD1 또는 HAC-I), 항-PD1 scFv (예를 들어, E27 또는 더발루맵), Siglec-10, Siglec-9, Siglec-11, 및/또는 SHP-1. 일부 구현예에서, 변이체 또는 단편은 돌연 변이된 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 변이체 또는 단편은 적어도 하나의 세포내 도메인을 포함하거나 발현하지 않는다 (예를 들어, 면역 세포는 항-CD47 scFv, CD8 힌지 도메인 및 CD8 막횡단을 포함하거나 발현한다). 일부 구현예에서, 본원에 기재된 면역 세포 (예를 들어, 본원에 기재된 외인성 사이토카인, 융합 단백질 및/또는 CAR을 포함하거나 발현함)는 음성 음성 수용체, 예를 들어 억제 체크포인트를 차단하는 것을 포함한다.

[0239] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 절단 펩티드 (예를 들어, P2A, F2A, E2A 및/또는 T2A 펩티드) 및 항-식세포 신호전달의 적어도 하나의 억제 도메인을 포함하는 적어도 하나의 제2 CAR을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 제2 CAR은 SIRP α (예를 들어, SIRP α 의 고친화도 조작된 변이체 (예를 들어, CV1)), 5F9 scFv, B6H12 scFv (예를 들어, 인간화 B6H12 scFv), 또는 CD47 결합 세포의 도메인 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 제2 CAR은 SIRP α 막횡단 도메인 또는 그의 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 제2 CAR은 힌지 도메인 (예를 들어, CD8 힌지 도메인)을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 제2 CAR은 다음을 포함한다: (i) 리더 서열 (예를 들어, CD8 리더); ii) 세포의 도메인 (예를 들어, SIRP α , CV1, 5F9 scFv, 또는 B6H12 scFv (예를 들어, 인간화 B6H12 scFv) 세포의 도메인); 및 ii) 막횡단 도메인 (예를 들어, SIRP α 막횡단 도메인). 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 절단 펩티드 (예를 들어, P2A 펩티드

드) 및 적어도 하나의 마커 단백질 (예를 들어, CD20 또는 그의 단편, CD19 또는 그의 단편, NGFR 또는 그의 단편, 합성 펩티드, 및/또는 형광 단백질)을 추가로 포함한다.

[0240] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 면역 세포 (예를 들어, 본원에 기재된 외인성 사이토카인, 융합 단백질 및/또는 CAR을 포함하거나 발현함)는 하나 이상의 포스파타제 사멸 도메인 (예를 들어 포스파타제 사멸 Shp1, 포스파타제 사멸 72-5ptase (INPP5E), 포스파타제 사멸 Shp2, 및/또는 포스파타제 사멸 SHIP-1 도메인) 및/또는 구성적 활성화 키나제 도메인 (예를 들어, 구성적 활성화 LYN 도메인)를 포함하거나 발현한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CAR은 절단 펩티드 (예를 들어, P2A, F2A, E2A 및/또는 T2A 펩티드) 및 하나 이상의 포스파타제 사멸 도메인 (예를 들어 포스파타제 사멸 Shp1, 포스파타제 사멸 72-5ptase (INPP5E), 포스파타제 사멸 Shp2, 및/또는 포스파타제 사멸 SHIP-1 도메인) 및/또는 구성적 활성화 키나제 도메인 (예를 들어, 구성적 활성화 LYN 도메인)을 추가로 포함한다.

[0241] 세포의 도메인

[0242] 본 개시내용은 세포의 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체 (CAR)를 제공한다. 일부 구현예에서, 세포의 도메인은 Fc 수용체 (FcR) 세포의 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 도메인은 톨 유사 수용체 (TLR) 세포의 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 도메인은 리더 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 도메인은 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 도메인은 힌지 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 도메인은 FcR 세포의 도메인, TLR 세포의 도메인, 리더 도메인, 항원 결합 도메인 및 힌지 도메인 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성인 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성이 아닌 도메인일 수 있다.

[0243] FcR 세포의 도메인

[0244] 일부 구현예에서, FcR 세포의 도메인은 전장 FcR 세포의 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 세포의 도메인은 전장 FcR 세포의 도메인의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 세포의 도메인 (또는 그의 일부)은 인간 FcR 세포의 도메인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 세포의 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성인 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, FcR 세포의 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성이 아닌 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, FcR 세포의 도메인은 CD64 (Fc γ RI), CD32a (Fc γ RIIa), CD32b (Fc γ RIIb), CD32c, CD16a (Fc γ RIIIa), CD16b (Fc γ RIIIb), Fc ϵ RI, Fc ϵ RII, 또는 Fc α RI (CD89) 도메인을 포함한다.

[0245] TLR 세포의 도메인

[0246] 일부 구현예에서, TLR 세포의 도메인은 전장 TLR 세포의 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 세포의 도메인은 전장 TLR 세포의 도메인의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 세포의 도메인 (또는 그의 일부)은 인간 TLR세포의 도메인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 세포의 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성인 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, TLR 세포의 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성이 아닌 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, TLR 세포의 도메인은 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8 또는 TLR9 도메인을 포함한다.

[0247] 리더 도메인

[0248] 일부 구현예에서, CAR은 하나 이상의 세포의 리더 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR을 인코딩하는 핵산은 세포의 리더 도메인을 인코딩하는 핵산 서열을 포함하지만, 세포의 리더 도메인은 CAR이 면역 세포에서 발현되기 전에 CAR로부터 절단된다. 일부 구현예에서, 세포의 리더 도메인은 인간 세포의 리더 도메인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 리더 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성인 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 리더 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성이 아닌 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 리더 도메인은 CD8 세포의 리더 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 리더 도메인은 자극 또는 공동자극 도메인 (예를 들어, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, ALK, AXL, DDR2, EGFR, EphA1, INSR, cMET, MUSK, PDGFR, PTK7, RET, ROR1, ROS1, RYK, TIE2, TRK, VEGFR, CD40, CD19, CD20, 41BB, CD28, OX40, GITR, TREM-1, TREM-2, DAP12, MR, ICOS, MyD88 도메인)으로부터의 리더 도메인을 포함한다.

[0249] 항원 결합 도메인

[0250] 일부 구현예에서, CAR은 예를 들어 표적 세포 상의 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 바이러스 감염, 박테리아 감염, 기생충 감염, 자가면역 질환 및/또는 암 세포와 연관된 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 특정 질환 상태와 연관된 표적 세포 상의 세포 표면 마커로서 작용하는 항원을 인식한다.

[0251] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 관심 종양 또는 암에 특이적인 항원과 같은 종양 항원에 결합한다. 일부 구현예에서 종양 항원은 하나 이상의 항원성 암 에피토프를 포함한다. 일부 구현예에서, 종양 항원은 CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (CD2 서브세트 1, CRACC, SLAMF7, CD319, 및 19A24라고도 함); C-유형 렉틴 유사 분자-1 (CLL-1 또는 CLECL1); CD33; 표피 성장 인자 수용체 변이체 III (EGFRvIII); 강글리오사이드 G2 (GD2); 강글리오사이드 GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); TNF 수용체 계열 구성원 B 세포 성숙 (BCMA); Tn 항원 ((Tn Ag) 또는 (GalNAc α-Ser/Thr)); 전립선 특이적 맵브레인 항원 (PSMA); 수용체 티로신 키나제 유사 고아 수용체 1 (ROR1); Fms 유사 티로신 키나제 3 (FLT3); 종양 연관 당단백질 72 (TAG72); CD38; CD44v6; 암종배아 항원 (CEA); 상피 세포 부착 분자 (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); 인터류킨-13 수용체 서브유닛 알파-2 (IL-13Ra2 또는 CD213A2); 메소텔린; 인터류킨 11 수용체 알파 (IL-11Ra); 전립선 줄기 세포 항원 (PSCA); 프로테아제 세린 21 (테스티신 또는 PRSS21); 혈관 내피 성장 인자 수용체 2 (VEGFR2); 루이스(Lewis)(Y) 항원; CD24; 혈소판 유도 성장 인자 수용체 베타 (PDGFR-베타); 병기 특이적 배아 항원-4 (SSEA-4); CD20; 플레이트 수용체 알파; 수용체 티로신-단백질 키나제 ERBB2 (Her2/neu); 뮤신 1, 세포 표면 연관된 (MUC1); 표피 성장 인자 수용체 (EGFR); 신경 세포 부착 분자 (NCAM); 프로스타제; 전립선 산 포스파타제 (PAP); 신장 인자 2 돌연변이된 (ELF2M); 에프린 B2; 섬유아세포 활성화 단백질 알파 (FAP); 인슐린 유사 성장 인자 1 수용체 (IGF-I 수용체), 탄산탈수효소 IX (CAIX); 프로테아솜 (Prosome, Macropain) 서브유닛, 베타 유형, 9 (LMP2); 당단백질 100 (gp100); 중간점 클러스터 영역 (BCR) 및 아벨슨 뮤린 백혈병 바이러스 종양유전자 동족체 1 (Abl) (bcr-abl)로 이루어진 군으로부터 선택된 종양유전자 융합 단백질; 티로시나제; 에프린 유형-A 수용체 2 (EphA2); 푸코실 GM1; 시알릴 루이스 접착 분자 (sLe); 강글리오사이드 GM3 (aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); 트랜스루타미나제 5 (TGS5); 고분자량-흑색종 연관 항원 (HMMMAA); o-아세틸-GD2 강글리오사이드 (OAcGD2); 플레이트 수용체 베타; 종양 내피 마커 1 (TEM1/CD248); 종양 내피 마커 7 관련 (TEM7R); 클라우딘 6 (CLDN6); 갑상선 자극 호르몬 수용체 (TSHR); G 단백질-커플링된 수용체 부류 C 그룹 5, 구성원 D (GPC5D); 염색체 X 열린 해독 프레임 61 (CXORF61); CD97; CD179a; 역형성 림프종 키나제 (ALK); 폴리시알산; 태반 특이적 1 (PLAC1); globoH 글리코세라미드 (GloboH)의 핵사사카리이드 부분; 유선 분화 항원 (NY-BR-1); 유로플라진 2 (UPK2); 간염 A 바이러스 세포 수용체 1 (HAVCR1); 아드레노셉터 베타 3 (ADRB3); 아넥신 3 (PAX3); G 단백질-커플링된 수용체 20 (GPR20); 림프구 항원 6 복합체, 좌위 K 9 (LY6K); 후각 수용체 51E2 (OR51E2); TCR 감마 교대 해독 프레임 단백질 (TARP); 윌름스 종양 단백질 (WT1); 암/고환 항원 1 (NY-ESO-1); 암/고환 항원 2 (LAGE-1a); 흑색종 연관 항원 1 (MAGE-A1); 염색체 12p (ETV6-AML)에 위치하는 ETS 전위-변이체 유전자 6; 정자 단백질 17 (SPA17); X 항원 계열, 구성원 1A (XAGE1); 안지오펜에틴 결합 세포 표면 수용체 2 (Tie 2); 흑색종 암 고환 항원-1 (MAD-CT-1); 흑색종 암 고환 항원-2 (MAD-CT-2); Fos 관련 항원 1; 종양 단백질 p53 (p53); p53 돌연변이체; 프로스테인; 생존; 텔로머라제; 전립선 암종 종양 항원-1 (PCTA-1 또는 갈렉틴 8), T 세포 1 (MelanA 또는 MART1)에 의해 인식된 흑색종 항원; 랫트 육종 (Ras) 돌연변이체; 인간 텔로머라제 역전사효소 (hTERT); 육종 전위 중단점; 세포자멸사의 흑색종 억제제 (ML-IAP); ERG (막형단 프로테아제, 세린 2 (TMPRSS2) ETS 융합 유전자); N-아세틸 글루코사미닐-트랜스퍼라제 V (NA17); 쌍 형성된 박스 단백질 Pax-3 (PAX3); 안드로젠 수용체; 사이클린 B1; v-myc 조류 골수세포종 바이러스 종양유전자 신경교세포종 유도된 동족체 (MYCN); Ras 동족체 계열 구성원 C (RhoC); 티로시나제 관련 단백질 2 (TRP-2); 사이토크롬 P450 1B1 (CYP1B1); CCCTC 결합 인자 (아연 핑거 단백질) 유사 (BORIS 또는 각인된 부위의 조절제의 브라더), T 세포 3 (SART3)에 의해 인식된 편평 세포 암종 항원; 쌍 형성된 박스 단백질 Pax-5 (PAX5); 프로아크로신 결합 단백질 sp32 (OY-TES1); 림프구-특이 단백질 티로신 키나제 (LCK); A 키나제 앵커 단백질 4 (AKAP-4); 활막 육종, X 중단점 2 (SSX2); 고급 당화 최종 산물용 수용체 (RAGE-1); 신장 편재성 1 (RU1); 신장 편재성 2 (RU2); 레구마인; 인간 유두종 바이러스 E6 (HPV E6); 인간 유두종 바이러스 E7 (HPV E7); 장 카복실 에스테라제; 열 충격 단백질 70-2 돌연변이된 (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; 백혈구 연관 면역글로불린 유사 수용체 1 (LAIR1); IgA 수용체의 Fc 단편 (FCAR 또는 CD89); 백혈구 면역글로불린 유사 수용체 서브패밀리 A 구성원 2 (LILRA2); CD300 분자 유사 계열 구성원 f (CD300LF); C-유형 렉틴 도메인 계열 12 구성원 A (CLEC12A); 골수 기질 세포 항원 2 (BST2); EGF 유사 모듈 함유 뮤신 유사 호르몬 수용체 유사 2 (EMR2); 림프구 항원 75 (LY75); 글리피칸-3 (GPC3); Fc 수용체 유사 5 (FCRL5); 또는 면역글로불린 람다 유사 폴리펩티드 1 (IGLL1)를

포함한다. 특정 구현예에서, 종양 항원은 ERBB2(Her2/neu)를 포함한다. 특정 구현예에서, 종양 항원은 PSMA를 포함한다. 특정 구현예에서, 종양 항원은 메소텔린을 포함한다.

[0252] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 미스폴딩 단백질 항원 또는 관심 질환/질환에 특이적인 단백질과 같은 단백질 응집체의 단백질에 결합한다. 일부 구현예에서, 질환/장애는 신경퇴행성 질환/장애, 염증성 질환/장애, 심혈관 질환/장애, 섬유성 질환/장애, 또는 아밀로이드증 (예를 들어, 면역글로불린 경쇄 또는 트랜스티레틴의 단백질 응집체에 의해 매개됨)이다. 일부 구현예에서, 신경퇴행성 질환/장애는 타우병증, 시누클레인병증, 초로기 치매, 노인성 치매, 알츠하이머병 (베타-아밀로이드의 단백질 응집체에 의해 매개됨), 염색체 17에 연결된 파킨슨증 (FTDP-17), 진행성 핵상 마비 (PSP), 픽병(Pick's disease), 원발 진행 실어증, 전두측두 치매, 피질기저 치매, 파킨슨병, 치매 동반 파킨슨병, 루이스체가 있는 치매, 다운 증후군, 다계통 위축, 근위축 측삭 경화증 (ALS), 할리포르텐-슈파츠 증후군, 폴리글루타민 질환, 트리뉴클레오티드 반복 질환, 가족성 영국 치매, 치명적 가족성 불면증, 게르스트만-슈투로이슬러-샤잉커 증후군, 아밀로이드증 (아이슬란드) (HCHW A-I)가 있는 선천성 대뇌 출혈, 산발성 치명적 불면증 (sFI), 가변적으로 프로테아제-민감한 프리온병증 (VPSPr), 가족성 덴마크 치매, 및 프리온병 (예컨대 크로이펠츠-야콥병, CJD 및 변이체 크로이펠츠-야콥병 (vCJD))로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0253] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 항원에 결합하는 임의의 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 단클론성 항체, 다클론성 항체, 합성 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 비-인간 항체, 또는 임의의 그의 단편, 예를 들어 scFv이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 애타머, 다르핀, 센타이린, 자연 발생 또는 합성 수용체, 아피바디, 또는 다른 조작된 단백질 인식 분자이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 포유동물 항체 또는 그의 단편이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 전체적으로 또는 부분적으로 CAR이 궁극적으로 사용될 동일한 종으로부터 유도된다. 예를 들어, 인간에서 사용하기 위해 CAR의 항원 결합 도메인은 인간 항체, 인간화 항체 또는 그의 단편 (예를 들어 scFv)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성인 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성이 아닌 도메인일 수 있다.

[0254] 일부 구현예에서, CAR은 하나 이상의 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 2개 이상의 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 이중특이적 CAR이다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 하나 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 2개 이상의 상이한 CAR을 포함한다. 일부 구현예에서, 이중특이적 CAR을 포함하고/하거나 하나 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 2개 이상의 상이한 CAR을 포함하는 면역 세포는 2개의 항원이 존재하도록 요구함으로써 표적외 및/또는 표적내 조직외 효과를 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 이중특이적 CAR을 포함하고/하거나 하나 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 2개 이상의 상이한 CAR을 포함하며, 여기서 CAR은 단독으로 변형된 세포의 활성화를 중재하기에 불충분하지만 함께 시너지 효과가 있어 변형된 세포의 활성화를 자극하는 별개의 신호를 제공한다. 일부 구현예에서, 그러한 작제물은 'AND' 로직 게이트로 지칭될 수 있다.

[0255] 일부 구현예에서, 이중특이적 CAR을 포함하고/하거나 하나 이상의 항원 결합 도메인을 포함하는 2개 이상의 상이한 CAR을 포함하는 면역 세포는 도메인은 세포 활동이 자극되기 전에 하나의 항원이 존재하고 제2 정상 단백질 항원이 존재하지 않도록 요구함으로써 표적외 및/또는 표적내 조직외 효과를 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 그러한 작제물은 'NOT' 로직 게이트로 지칭될 수 있다. AND 게이트와 달리 NOT 게이트 CAR 변형 세포는 단일 항원에 결합하여 활성화된다. 그러나, 제2 항원에 대한 제2 수용체의 결합은 CAR을 통해 영속되는 활성화 신호를 무시하는 기능을 한다. 전형적으로, 이러한 억제 수용체는 정상 조직에서는 풍부하게 발현되지만 종양 조직에는 없는 항원에 대해 표적이 될 것이다.

[0256] *힌지 도메인*

[0257] 일부 구현예에서, CAR은 하나 이상의 세포의 힌지 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 힌지 도메인은 인간 세포의 힌지 도메인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 힌지 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성인 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 힌지 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성이 아닌 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 세포의 힌지 도메인은 CD8a 세포의 힌지 도메인 또는 IgG4 또는 CD28 세포의 힌지 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포의 힌지 도메인은 CAR의 물리화학적 파라미터, 예를 들어 종양 항원에 대한 최적의 크기 (예를 들어, 억제 분자의 배제를 허용함), 최적의 유연성,

최적의 단백질 폴딩, 최적의 단백질 안정성, 최적의 결합, 최적의 동종이량체화, 및/또는 동종이량체화의 결여를 최적화한다.

[0258] *막횡단 도메인*

[0259] 일부 구현예에서, CAR은 예를 들어 세포외 도메인을 세포내 도메인에 연결하는 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 막횡단 도메인은 자연적으로 CAR의 하나 이상의 다른 도메인 (들)과 회합된다. 일부 구현예에서, 수용체 복합체의 다른 구성원과의 상호작용을 최소화하기 위해, 다른 표면 막 단백질의 막횡단 도메인에 대한 결합을 피하도록 막횡단 도메인을 변형시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 또는 합성 공급원으로부터 유도될 수 있다. 일부 구현예에서, 막횡단 도메인은 자연 발생 막 결합 또는 막횡단 단백질로부터 유도된다. 일부 구현예에서, 막횡단 도메인은 인간 막횡단 도메인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 막횡단 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성인 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 막횡단 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성이 아닌 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 막횡단 도메인은 CD8a, CD64, CD32a, CD32c, CD16a, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, ALK, AXL, DDR2, EGFR, EphA1, INSR, cMET, MUSK, PDGFR, PTK7, RET, ROR1, ROS1, RYK, TIE2, TRK, VEGFR, CD40, CD19, CD20, 41BB, CD28, OX40, GITR, TREM-1, TREM-2, DAP12, MR, ICOS, MyD88, CD3-제타, FcR γ , V/I/LxYxxL/V, SIRP α , CD45, Siglec-10, PD1, SHP-1, SHP-2, KIR-2DL, KIR-3DL, NKG2A, CD170, CD33, BTLA, CD32b, SIRP β , CD22, PIR-B, LILRB1, CD36, 또는 Syk 막횡단 도메인을 포함한다.

[0260] *FcR 막횡단 도메인*

[0261] 일부 구현예에서, FcR 막횡단 도메인은 전장 FcR 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 막횡단 도메인은 전장 FcR 막횡단 도메인의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 막횡단 도메인은 인간 FcR 막횡단 도메인, 또는 그의 일부이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 막횡단 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성인 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, FcR 막횡단 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성이 아닌 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, FcR 막횡단 도메인은 CD64 (Fc γ RI), CD32a (Fc γ RIIa), CD32b (Fc γ RIIb), CD32c, CD16a (Fc γ RIIIa), CD16b (Fc γ RIIIb), Fc ϵ RI, Fc ϵ RII, 또는 Fc α RI (CD89) 도메인을 포함한다.

[0262] *TLR 막횡단 도메인*

[0263] 일부 구현예에서, TLR 막횡단 도메인은 전장 TLR 막횡단 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 막횡단 도메인은 전장 TLR 막횡단 도메인의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 막횡단 도메인은 인간 TLR 막횡단 도메인 또는 그의 일부이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 막횡단 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성인 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, TLR 막횡단 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성이 아닌 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, TLR 막횡단 도메인은 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8 또는 TLR9 도메인을 포함한다.

[0264] *세포내 도메인*

[0265] 일부 구현예에서, CAR은 하나 이상의 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 인간 세포내 도메인 또는 그의 일부이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성인 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성이 아닌 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, CAR의 세포내 도메인 및/또는 다른 세포질 도메인은 CAR이 발현되는 세포 (예를 들어, 면역 세포)의 활성화를 담당한다. 일부 구현예에서, CAR의 세포내 도메인은 상기 CAR을 포함하는 면역 세포에서 신호 활성화 및/또는 형질도입을 담당한다.

[0266] 일부 구현예에서, CAR의 세포내 도메인은 신호 활성화 및/또는 형질도입을 담당하는 적어도 하나의 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 공동자극 분자 및 신호전달 도메인 중 적어도 하나이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, CAR의 세포내 도메인은 이중 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR의 세포내 도메인은 2개 초과 신호전달 도메인을 포함한다.

[0267] 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 표면 수용체의 세포질 부분을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 공동자극 분자를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 면역 세포에서 신호 전달을 개시하도록 작용하는

분자를 포함한다.

- [0268] 일부 구현예에서, CAR의 세포내 도메인은 CD3, Fc ϵ 실론 RI 감마 사슬, 임의의 유도체 또는 그의 변이체, 동일한 기능적 능력을 갖는 그의 임의의 합성 서열, 및 이들의 임의의 조합으로부터의 적어도 하나의 신호전달 도메인과 같은 하나 이상의 공동자극 분자의 임의의 부분을 포함한다.
- [0269] *FcR 세포내 도메인*
- [0270] 일부 구현예에서, FcR 세포내 도메인은 전장 FcR 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 세포내 도메인은 전장 FcR 세포내 도메인의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 세포내 도메인은 인간 FcR 세포내 도메인, 또는 그의 일부이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 세포내 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성인 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, FcR 세포내 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성이 아닌 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, FcR 세포내 도메인은 CD64 (Fc γ RI), CD32a (Fc γ RIIa), CD32b (Fc γ RIIb), CD32c, CD16a (Fc γ RIIa), CD16b (Fc γ RIIb), Fc ϵ RI, Fc ϵ RII, 또는 Fc α RI (CD89) 도메인을 포함한다.
- [0271] *TLR 세포내 도메인*
- [0272] 일부 구현예에서, TLR 세포내 도메인은 전장 TLR 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 세포내 도메인은 전장 TLR 세포내 도메인의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 세포내 도메인은 인간 TLR 세포내 도메인 또는 그의 일부이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 세포내 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성인 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, TLR 세포내 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성이 아닌 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, TLR 세포내 도메인은 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8 또는 TLR9 도메인을 포함한다.
- [0273] *신호전달 도메인*
- [0274] 일부 구현예에서, CAR은 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 인간 세포내 신호전달 도메인 또는 그의 일부이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 신호전달 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성인 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 신호전달 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성이 아닌 도메인일 수 있다.
- [0275] 일부 구현예에서, 하나 이상의 세포내 신호전달 도메인은 CD3-제타, FcR γ , CD64, CD32a, CD32c, CD16a, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, ALK, AXL, DDR2, EGFR, EphA1, INSR, cMET, MUSK, PDGFR, PTK7, RET, ROR1, ROS1, RYK, TIE2, TRK, VEGFR, CD40, CD19, CD20, 41BB, CD28, OX40, GITR, TREM-1, TREM-2, DAP12, MR, ICOS, MyD88, V/I/LxYxxL/V, SIRP α , CD45, Siglec-10, PD1, SHP-1, SHP-2, KIR-2DL, KIR-3DL, NKG2A, CD170, CD33, BTLA, CD32b, SIRP β , CD22, PIR-B, LILRB1, Syk, 41BB 리간드 (41BBL; TNFSF9), CD27, OX40L, CD32b, CD11b, ITGAM, SLAMF7, CD206, CD163, CD209, 텍틴-2, 또는 하나 이상의 사이토카인 수용체 신호전달 도메인 (예를 들어, IL1R, IL2R, IL3R, IL4R, IL5R, IL6R, IL7R, IL8R, IL9R, IL10R, IL11R, IL12R, IL13R, IL14R, IL15R, IL17R, IFN α R, IFN γ R, TNFR, CSF1R, CSF2R, Dap10, CD36, 텍틴-1, 또는 ICOSL 세포내 신호전달 도메인)을 포함한다.
- [0276] 일부 구현예에서, CAR의 세포내 도메인은 임의의 조합으로 위 단락에 나열된 신호전달 도메인 중 하나와 함께 이중 신호전달 도메인, 예컨대 41BB, CD28, ICOS, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, CD116 수용체 베타 사슬, CSF1-R, LRP1/CD91, SR-A1, SR-A2, MARCO, SR-CL1, SR-CL2, SR-C, SR-E, CR1, CR3, CR4, 텍틴 1, 데크-205, DC-징후, CD14, CD36, LOX-1, CD11b를 포함한다.
- [0277] *공동자극 도메인*
- [0278] 본원에서 사용되는 바와 같이, "공동자극 분자" 또는 "공동자극 도메인"은 초기 자극을 높이거나 약화시키는 데 사용되는 면역 세포의 분자를 지칭한다. 예를 들어, TLR 또는 CD47/SIRP α 축과 같은 병원체 연관 패턴 인식 수용체는 각각 초기 자극을 높이거나 약화시키는 면역 세포의 분자이다. 일부 구현예에서, 공동자극 도메인은 TCR, CD3 제타, CD3 감마, CD3 델타, CD3 ϵ 실론, CD86, 공통 FcR 감마, FcR 베타 (Fc ϵ 실론 R1b), CD79a, CD79b, Fc감마 RIIa, DAP10, DAP12, T 세포 수용체 (TCR), CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 연관 항원-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83, CDS, ICAM-1, GITR,

BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD127, CD160, CD19, CD4, CD8알파, CD8베타, IL2R 베타, IL2R 감마, IL7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (촉각), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D와 특이적으로 결합하는 리간드, 본원에 기재된 다른 공동자극 분자, 그의 임의의 유도체, 변이체, 또는 단편, 동일한 기능적 능력을 갖는 공동자극 분자의 임의의 합성 서열, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0279] 일부 구현예에서, 공동자극 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성인 도메인일 수 있다. 일부 구현예에서, 공동자극 도메인은 특정 면역 세포 유형 (예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 변형된 면역 세포)에 내인성이 아닌 도메인일 수 있다.

[0280] 본원에서 사용되는 바와 같이, "공동자극 신호"는 면역 세포 상의 CAR의 활성화와 같은 일차 신호와 조합되어 면역 세포의 활성화를 유도하는 신호를 지칭한다.

[0281] *절단 펩티드*

[0282] 본원에서 사용되는 바와 같이, 절단 펩티드는 세포에서 재조합 단백질의 절단을 유도할 수 있는 펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 절단 펩티드는 2A 펩티드이다. 일부 구현예에서, 절단 펩티드는 P2A, F2A, E2A 또는 T2A 펩티드이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 핵산은 하나 이상의 절단 펩티드를 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 절단 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 핵산은 또한 하나 이상의 세포내 도메인을 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열 및 하나 이상의 펩티드 체제를 포함하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함하며, 여기서 핵산의 번역은 절단 펩티드에 의해 하나 이상의 펩티드 체제로부터 분리된 하나 이상의 세포내 도메인을 포함하는 단백질을 생성한다. 일부 구현예에서, 제1 프로모터는 CAR을 인코딩하는 하나 이상의 핵산에 작동가능하게 연결되고 제2 프로모터는 펩티드 체제를 인코딩하는 하나 이상의 핵산에 작동가능하게 연결된다. 일부 구현예에서, CAR 및 선택적으로 하나 이상의 펩티드 체제를 포함하는 핵산 서열은 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 서열을 추가로 포함한다. IRES 서열은 번역의 개시를 용이하게 하는 mRNA에 대한 캡-독립적 리보솜 결합을 개시하는 임의의 바이러스, 염색체 또는 인공적으로 디자인된 서열일 수 있다.

[0283] *펩티드 체제*

[0284] 본원에서 사용되는 바와 같이, 펩티드 체제는 면역 세포에서 CAR과 공동 발현되는 펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 펩티드 체제는 화학양론적 균형 및 CAR의 최적 신호전달을 보장하기 위해 CAR과 공동 발현된다. 일부 구현예에서, 펩티드 체제는 동일한 펩티드 체제와 동중이량체를 형성한다. 일부 구현예에서, 펩티드 체제는 상이한 펩티드 체제와 함께 이종이량체를 형성한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 핵산은 하나 이상의 펩티드 체제를 인코딩하는 하나 이상의 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 펩티드 체제는 FcR 감마 사슬이거나 FcR 감마 사슬을 포함한다.

[0285] 일부 구현예에서, 펩티드 체제는 임의의 펩티드, 단백질, 수용체, 분비 항체 또는 그의 단편 (예를 들어, scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, Fc 또는 나노바디)을 포함한다. 일부 구현예에서, 펩티드 체제는 하나 이상의 사이토카인 (예를 들어, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α, IFNα, IFNβ, IFN-γ, GM-CSF, 또는 MCSF 중 하나 이상), CD40-L, 우성 음성 SIRPα, 우성 음성 PD1, 우성 음성 CD45, 우성 음성 SIGLEC 10, 또는 우성 음성 LILRB를 포함한다.

[0286] *Fc 수용체 (FcR)*

[0287] 일부 구현예에서, CAR은 하나 이상의 항원 결합 도메인 및 FcR 세포의 도메인을 포함하고/하거나 CAR의 막횡단 도메인은 FcR 막횡단 도메인을 포함하고/하거나 CAR의 세포내 도메인은 FcR 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 N-말단에서 C-말단까지 하나 이상의 세포외 결합 도메인, FcR 세포외 도메인, FcR 막횡단 도메인 및 FcR 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 세포외 도메인, FcR 막횡단 도메인 및 FcR 세포내 도메인 중 하나 이상은 인간 FcR 도메인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 세포외 도메인, FcR 막횡단 도메인 및 FcR 세포내 도메인은 함께 전장 FcR을 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 세포외 도메인, FcR 막횡단 도메인 및 FcR 세포내 도메인은 함께 전장 FcR의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 세포외 도메인은 전장 FcR 세포외 도메인의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 막횡단 도메인은 전장 FcR 막횡단 도메인의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, FcR 세포내 도메인은 전장 FcR 세포내 도메인의 일부를 포함한다.

- [0288] **톨 유사 항원 수용체 (TLR)**
- [0289] 일부 구현예에서, CAR은 하나 이상의 항원 결합 도메인 및 톨 유사 수용체 (TLR) 세포의 도메인을 포함하고/하거나 CAR의 막횡단 도메인은 TLR 막횡단 도메인을 포함하고/하거나 CAR의 세포내 도메인은 TLR 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR은 N-말단에서 C-말단까지, 하나 이상의 세포외 결합 도메인, TLR 세포외 도메인, TLR 막횡단 도메인 및 TLR 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 세포외 도메인, TLR 막횡단 도메인 및 TLR 세포내 도메인 중 하나 이상은 인간 TLR 도메인이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 세포외 도메인, TLR 막횡단 도메인 및 TLR 세포내 도메인은 함께 전장 TLR을 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 세포외 도메인, TLR 막횡단 도메인 및 TLR 세포내 도메인은 함께 전장 TLR의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 세포외 도메인은 전장 TLR 세포외 도메인의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 막횡단 도메인은 전장 TLR 막횡단 도메인의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, TLR 세포내 도메인은 전장 TLR 세포내 도메인의 일부를 포함한다.
- [0290] **핵산 작제물**
- [0291] 본 개시내용은, 무엇보다도, 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 또는 그의 단편을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다. 본 개시내용은, 무엇보다도, 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질 또는 그의 단편을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 적어도 하나의 CAR 또는 그의 단편을 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다. 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 적어도 하나의 단백질 (예를 들어, 본 개시내용의 외인성 사이토카인, 본 개시내용의 융합 단백질 또는 본 개시내용의 CAR)을 인코딩하는 핵산 분자 (예를 들어, 외인성 핵산 분자)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 분자는 사이토카인 및 사이토카인 수용체를 포함한다.
- [0292] 달리 명시되지 않는 한, "아미노산 서열을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열"은 서로의 축퇴 버전이고 동일한 아미노산 서열을 인코딩하는 모든 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 단백질 또는 RNA를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열이라는 어구는 또한 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열이 일부 버전에서 인트론 (들)을 함유할 수 있는 정도로 인트론을 포함할 수 있다. 용어 "인코딩"은 뉴클레오타이드의 한정된 서열 (예를 들어, rRNA, tRNA 및 mRNA) 또는 아미노산의 한정된 서열을 갖는 생물학적 과정에서 다른 중합체 및 거대분자의 합성을 위한 주형으로서 작용하는 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 유전자, cDNA 또는 mRNA 내의 뉴클레오타이드의 특정 서열의 고유한 특성 및 그로부터 생성된 생물학적 특성을 지칭한다. 따라서 해당 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 다른 생물학적 시스템에서 단백질을 생성하는 경우 유전자, cDNA, 또는 RNA는 단백질을 인코딩한다. 뉴클레오타이드 서열이 mRNA 서열과 동일하고 통상적으로 서열 목록에 제공되는 코딩 가닥, 및 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로서 사용되는 비-코딩 가닥 둘 다는 단백질 또는 그 유전자의 다른 생성물 또는 cDNA를 인코딩하는 것으로 지칭될 수 있다.
- [0293] "작동가능하게 연결된" 또는 "전사 제어"라는 용어는 조절 서열과 이중성 핵산 서열의 발현을 초래하는 이중성 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 지칭한다. 예를 들어, 제1 핵산 서열이 제2 핵산 서열과 기능적 관계로 배치될 때 제1 핵산 서열은 제2 핵산 서열과 작동가능하게 연결된다. 예를 들어, 프로모터가 코딩 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미친다면 프로모터는 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 것이다. 작동가능하게 연결된 DNA 서열은 서로 인접할 수 있고, 예를 들어, 2개의 단백질 코딩 영역을 연결하는 데 필요한 경우 동일한 열린 해독 프레임에 있다.
- [0294] 본원에 기재된 적어도 하나의 단백질 (예를 들어, 본 개시내용의 외인성 사이토카인, 본 개시내용의 융합 단백질 또는 본 개시내용의 CAR) 또는 그의 단편을 인코딩하는 핵산 분자는 DNA 분자, RNA 분자, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 분자는 본원에 기재된 적어도 하나의 단백질 (예를 들어, 본 개시내용의 외인성 사이토카인, 본 개시내용의 융합 단백질 또는 본 개시내용의 CAR) 또는 그의 단편을 인코딩하는 메신저 RNA (mRNA) 전사체를 포함하거나 그 전사체이다. 일부 구현예에서, 핵산 분자는 본원에 기재된 적어도 하나의 단백질 (예를 들어, 본 개시내용의 외인성 사이토카인, 본 개시내용의 융합 단백질 또는 본 개시내용의 CAR) 또는 그의 단편을 인코딩하는 DNA 작제물을 포함하거나 그 작제물이다.
- [0295] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 단백질 (예를 들어, 본 개시내용의 외인성 사이토카인, 본 개시내용의 융합 단백질 또는 본 개시내용의 CAR)의 전부 또는 단편은, 예를 들어 세포 (예를 들어, 포유동물 세포)에서의 발현을 위해, 코돈 최적화된 핵산 분자에 의해 인코딩된다. 다양한 코돈 최적화 방법이 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 제5,786,464호 및 제6,114,148호에 개시되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로

포함된다.

- [0296] 본원에 기재된 바와 같은 핵산의 발현은 단백질 (예를 들어, 본 개시내용의 외인성 사이토카인, 본 개시내용의 융합 단백질 또는 본 개시내용의 CAR) 또는 그의 단편을 인코딩하는 핵산을 발현 벡터 내의 프로모터에 작동가능하게 연결함으로써 달성될 수 있다. 예시적인 프로모터 (예를 들어, 구성적 프로모터)는 신장 인자-1 α 프로모터 (EF-1 α) 프로모터, 즉시 초기 사이토메갈로바이러스 (CMV) 프로모터, 유비퀴틴 C 프로모터, 포스포글리세로키나제 (PGK) 프로모터, 유인원 바이러스 40 (SV40) 초기 프로모터, 마우스 유선 종양 바이러스 (MMTV) 프로모터, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 긴 말단 반복부 (LTR) 프로모터, 몰로니 무린 백혈병 바이러스 (MoMuLV) 프로모터, 조류 백혈병 바이러스 프로모터, 엡슈타인-바르 바이러스 즉시 초기 프로모터, 루 육종 바이러스 프로모터, 액틴 프로모터, 미오신 프로모터, 헤모글로빈 프로모터, 또는 크레아틴 키나제 프로모터를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유도성 프로모터의 예는 메탈로티오닌 프로모터, 글루코코르티코이드 프로모터, 프로게스테론 프로모터, 및 테트라사이클린 프로모터를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 벡터는 또한 전사 개시 빈도를 조절하기 위해 추가적인 프로모터 요소, 예를 들어 인핸서를 포함할 수 있다.
- [0297] 일부 구현예에서, 단백질 (예를 들어, 본 개시내용의 외인성 사이토카인, 본 개시내용의 융합 단백질 또는 본 개시내용의 CAR) 또는 그의 단편을 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 벡터는 바이러스 벡터를 포함하거나 그 벡터이다. 바이러스 벡터 기술은 당업계에 잘 공지되어 있고 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Sambrook et al., 2012, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, volumes 1-4, Cold Spring Harbor Press, NY]). 바이러스 벡터의 예는 아데노바이러스 벡터, 아데노 연관 바이러스 벡터, 또는 레트로바이러스 벡터 (예를 들어, 렌티바이러스 벡터 또는 감마레트로바이러스 벡터)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 벡터는 렌티바이러스 벡터 (예를 들어, 미국 특허 제9,149,519호 또는 국제 공개 번호 WO 2017/044487에 기재된 바와 같음, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함됨)를 포함한다.
- [0298] 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 아데노바이러스 벡터를 포함한다. 아데노바이러스는 이중 가닥 DNA를 함유하는 대규모 바이러스 패밀리아다. 그들은 바이러스 RNA, DNA 및 단백질을 합성하기 위해 숙주의 세포 기구를 사용하여 숙주 세포의 핵 내에서 복제한다. 아데노바이러스는 복제 및 비-복제 세포 모두에 영향을 미치고, 큰 이식유전자를 수용하고, 숙주 세포 게놈에 통합되지 않고 단백질을 인코딩하는 것으로 당업계에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 아데노바이러스 벡터는 Ad2 벡터 또는 Ad5 벡터 (예를 들어, Ad5f35 아데노바이러스 벡터, 예를 들어, 헬퍼 의존성 Ad5f35 아데노바이러스 벡터)를 포함한다.
- [0299] 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는 아데노 연관 바이러스 (AAV) 벡터이다. AAV 시스템은 일반적으로 당업계에 잘 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Kelleher and Vos, Biotechniques, 17(6):1110-17 (1994); Cotten et al., P.N.A.S. U.S.A., 89(13):6094-98 (1992); Curiel, Nat Immun, 13(2-3):141-64 (1994); Muzyczka, Curr Top Microbiol Immunol, 158:97-129 (1992); 및 Asokan A, et al., Mol. Ther., 20(4):699-708 (2012)] 참조). 재조합 AAV (rAAV) 벡터를 생성하고 사용하는 방법은 예를 들어 특허 제5,139,941호 및 제4,797,368호에 기재되어 있다.
- [0300] AAV1, AAV2, AAV3 (예를 들어, AAV3B), AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, 및 AAV11, 뿐만 아니라 그의 변이체를 포함하는 여러 AAV 혈청형이 특성화되었다. 일반적으로, 임의의 AAV 혈청형은 본원에 기재된 단백질 (예를 들어, 본 개시내용의 외인성 사이토카인, 본 개시내용의 융합 단백질 또는 본 개시내용의 CAR) 또는 그의 단편을 전달하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, AAV 혈청형은 특정 조직에 대한 향성을 갖는다.
- [0301] 일부 구현예에서, CRISPR/Cas9 시스템은 상동 재조합 (HR) 동안 공여자 주형 DNA 역할을 하는 아데노 연관 바이러스 (AAV) 벡터를 사용하여 높은 수준의 정밀한 게놈 편집을 용이하게 하는 것으로 최근에 나타났다.
- [0302] 일부 구현예에서, 벡터는 감마레트로바이러스 벡터를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Tobias Maetzig et al., "Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application" Viruses. 2011 Jun; 3(6): 677-713]에 기재됨, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함됨). 예시적인 감마레트로바이러스 벡터는 무린 백혈병 바이러스 (MLV), 비장-초점 형성 바이러스 (SFV), 및 골수증식성 육종 바이러스 (MPSV), 및 이들로부터 유도된 벡터를 포함한다.
- [0303] 일부 구현예에서, 벡터는 단백질, 예를 들어 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인 및 본원에 기재된 CAR을 인코딩하는 2개 이상의 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 벡터는 단백질, 예를 들어 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질, 및 본원에 기재된 CAR을 인코딩하는 2개 이상의 핵산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 외인성 사이토카인 및 CAR을 인코딩하는 2개 이상의 핵산 서열은, 예를 들어, 동일한 프레임에서, 또

한 단일 폴리펩티드 사슬로서 단일 핵산 분자에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 융합 단백질 및 CAR을 인코딩하는 2개 이상의 핵산 서열은, 예를 들어, 동일한 프레임에서, 또한 단일 폴리펩티드 사슬로서 단일 핵산 분자에 의해 인코딩된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 단백질 (예를 들어, 외인성 사이토카인 및 CAR)은 1개 이상의 절단 펩티드 부위 (예를 들어, 자동-절단 부위 또는 세포내 프로테아제에 대한 기질)에 의해 분리된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 단백질 (예를 들어, 융합 단백질 및 CAR)은 1개 이상의 절단 펩티드 부위 (예를 들어, 자동-절단 부위 또는 세포내 프로테아제에 대한 기질)에 의해 분리된다. 특정 구현예에서, 절단 펩티드는 돼지 테스코바이러스-1 (P2A) 펩티드, 토세아 아시그나 바이러스 (T2A) 펩티드, 말과 비염 A 바이러스 (E2A) 펩티드, 구제역 바이러스 (F2A) 펩티드, 또는 그의 변이체를 포함한다.

[0304] 일부 구현예에서, 벡터는 단백질, 예를 들어 본원에 기재된 적어도 하나의 외인성 사이토카인, 본원에 기재된 적어도 하나의 융합 단백질 또는 본원에 기재된 적어도 하나의 CAR을 인코딩하는 적어도 하나의 핵산 서열, 및 제2 단백질, 예를 들어, 본원에 기재된 사이토카인 (예를 들어, TNF, IL-12, IFN, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, 및/또는 IL-1) 또는 본원에 기재된 자극 리간드 (예를 들어, CD7, B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), PD-L1, PD-L2, 4-1BBL, OX40L, ICOS-L, ICAM, CD30L, CD40, CD40L, CD70, CD83, HLA-G, MICA, MICB, HVEM, 림프독소 베타 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, HVEM, 톨 리간드 수용체에 결합하는 작용제 또는 항제, 및/또는 B7-H3 리간드)와 공동 발현된 적어도 하나의 유전자를 인코딩하는 적어도 하나의 핵산을 포함한다.

[0305] 약제학적 조성물

[0306] 본 개시내용은, 무엇보다도, 하나 이상의 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제와 조합하여 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0307] "치료적 유효량", "면역학적 유효량", "항-면역 반응 유효량", 또는 "면역 반응-억제 유효량"이 표시되는 경우, 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 포함하는 약제학적 조성물의 정확한 양은 환자 (대상체)의 연령, 체중, 면역 반응, 및 병태의 개인차를 고려하여 의사에 의해 결정될 수 있다.

[0308] 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구 또는 수지상 세포)를 포함하는 약제학적 조성물은 완충액, 예컨대 중성 완충 식염수 또는 포스페이트 완충 식염수 (PBS); 탄수화물, 예컨대 글루코스, 만노스, 수크로스, 텍스트란, 또는 만니톨; 단백질, 폴리펩티드, 또는 아미노산 (예를 들어, 글리신); 항산화제; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA 또는 글루타티온; 보조제 (예를 들어, 알루미늄 수산화물); 혈청 및 보존제, 예컨대 동결보호제를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 오염물이 실질적으로 없으며, 예를 들어 검출 가능한 수준의 오염물(예를 들어, 내독소)이 없다.

[0309] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 치료 또는 예방할 질환, 장애 또는 병태에 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 투여량 및 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환, 장애 또는 병태의 유형 및 중증도와 같은 요인에 따라 결정되지만, 적절한 투여량은 임상 시험에 의해 결정될 수 있다.

[0310] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이들은 예를 들어, 액체, 반-고체 및 고체 복용 형태, 예컨대 액체 용액 (예를 들어, 주사가능 및 불용성 용액), 분산액 또는 현탁액, 리포솜, 및 좌약을 포함한다. 바람직한 조성물은 주사가능하거나 주입가능한 용액일 수 있다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 정맥내, 피하, 진피내, 종양내, 결절내, 골수내, 근육내, 동맥경류 또는 복강내 투여를 위해 제형화될 수 있다.

[0311] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내 또는 근육내) 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 정맥내 주입 또는 주사용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 근육내 또는 피하 주사용으로 제형화된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 면역요법에서 일반적으로 알려진 주입 기술을 사용하여 투여하기 위해 제형화될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Rosenberg 등, New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988]를 참조하고, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함됨).

[0312] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"은 일반적으로 주사 또는 주입에 의한 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식, 통상적으로 주사를 의미하며, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 관절내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막밑, 지주막하, 척수내, 경막외, 종양내, 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0313] 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포를 포함하는 약제학적 조성물은 이들 범위 내의 모든 정수 값을 포함하여 약

104 내지 약 109 세포/kg 체중 (예를 들어, 약 105 내지 약 106 세포/kg 체중)의 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구 또는 수지상 세포)의 용량은 적어도 1×10^6 , 약 1.1×10^6 , 약 2×10^6 , 약 3.6×10^6 , 약 5×10^6 , 약 1×10^7 , 약 1.8×10^7 , 약 2×10^7 , 약 5×10^7 , 약 1×10^8 , 약 2×10^8 , 약 5×10^8 , 약 1×10^9 , 약 2×10^9 , 또는 약 5×10^9 개의 세포를 포함한다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 또한 특정 투여량으로 여러 번 투여될 수 있다. 특정 환자에 대한 최적의 투여량 및 치료 레지멘은 질환, 장애 또는 병태의 징후에 대해 환자를 모니터링하고 그에 따라 치료를 조정함으로써 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0314] 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구 또는 수지상 세포)를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여한 다음, 이어서 혈액을 다시 뽑고 (또는 성분채집술을 수행하고), 수집된 면역 세포를 활성화하고, 대상체에게 활성화된 면역 세포를 재주입하는 것이 바람직할 수 있다. 이 과정은 예를 들어 몇 주마다 여러 번 수행할 수 있다. 면역 세포 (예를 들어 대식세포, 단핵구 또는 수지상 세포)는 약 10 cc 내지 약 400 cc의 채혈로부터 활성화될 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구 또는 수지상 세포)는 약 20 cc, 약 30 cc, 약 40 cc, 약 50 cc, 약 60 cc, 약 70 cc, 약 80 cc, 약 90 cc, 또는 약 100 cc의 채혈로부터 활성화된다. 이론에 얽매이지 않고, 본원에 기재된 다중 채혈 및 재주입을 포함하는 방법은 특정 면역 세포 집단을 선택할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구 또는 수지상 세포)를 포함하는 약제학적 조성물은 제2 요법과 조합하여 (예를 들어, 전에, 동시에 또는 이후에) 투여된다. 예를 들어, 제2 요법은 항바이러스 요법 (예를 들어, 사이도포비르, 인터루킨-2, 사이타라빈 (ARA-C), 또는 나탈리주맵), 키메라 항원 수용체-T 세포 (CAR-T) 요법, T-세포 수용체 (TCR)-T 세포 요법, 화학요법, 방사선, 면역억제제 (예를 들어, 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 마이코페놀레이트, FK506 항체, 또는 글루코코르티코이드), 길항제 (예를 들어, PD-1 길항제, PD-L1 길항제, CTLA4 길항제, CD47 길항제, SIRP α 길항제, CD40 효능제, CSF1/CSF1R 길항제, 또는 STING 효능제 중 하나 이상), 또는 면역탈격 제제 (예를 들어, 항-CD52 항체 (예를 들어, 알렘투주맵), 항-CD3 항체, 사이토신, 플루다리빈, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀산, 스테로이드, FR901228, 또는 조사)을 포함하지만 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0315] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 포함하는 약제학적 조성물은 화학요법 제제 (예를 들어, 플루다리빈, 외부-빔 방사선 요법 (XRT), 사이클로포스파미드, 또는 리투산)를 사용하는 골수 이식 또는 림프구 절제 요법과 조합하여 (예를 들어, 전에, 동시에 또는 이후에) 투여된다. 특정 구현예에서, 대상체는 고용량 화학요법에 이어 말초 혈액 줄기 세포 이식으로 표준 치료를 받는다. 특정 구현예에서, 이식 후, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포를 포함하는 약제학적 조성물의 주입을 받는다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 수술 전 또는 후에 투여될 수 있다.

[0316] 대상체에게 투여될 전술한 임의의 요법의 투여량은 치료되는 질환, 장애 또는 병태에 따라 그리고 특정 대상체에 따라 달라질 것이다. 인간 투여를 위한 투여량의 스케일링은 당업계에서 허용되는 관행에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, 알렘투주맵의 용량은 일반적으로 성인의 경우 약 1 mg 내지 약 100 mg일 것이며, 일반적으로 약 1일 내지 약 30일의 기간 동안 매일 투여되며, 예를 들어 1일당 약 1 mg 내지 약 10 mg의 1일 용량일 것이다 (예를 들어, 미국 특허 제6,120,766호에 기재됨, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함됨).

[0317] 치료 방법

[0318] 본 개시내용은 특히 대상체에서 질환 또는 장애 (예를 들어, 본원에 기재된 질환 또는 장애)를 치료하는 방법을 제공하고, 이 방법은 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 포함하는 약제학적 조성물을 전달하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물의 치료적 유효량은 질환 또는 장애를 갖는 대상체에게 투여된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하거나 대상체에서 면역 반응을 자극하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0319] 본원에 기재된 방법으로 치료될 대상체는 포유동물, 예를 들어 영장류, 예를 들어 인간 (예를 들어, 본원에 기재된 질환 또는 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 환자)일 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)는 대상체에 대해 자가, 동종이형 또는 이종일 수 있다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 치료제, 절차 또는 방식과 조합하여 본원에 기재된 복용 레지멘에 따라 대상체에게 투여될 수 있다.

[0320] 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 포함하는

약제학적 조성물은 종양 또는 암과 연관된 질환, 신경퇴행성 질환 또는 장애, 염증성 질환 또는 장애, 심혈관 질환 또는 장애, 섬유성 질환 또는 장애, 아밀로이드증과 연관된 질환, 및 그의 조합을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다.

[0321] 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 포함하는 약제학적 조성물로 대상체에서 암 또는 종양을 치료 (예를 들어, 진행을 감소, 억제 또는 지연시키는 것 중 하나 이상)하는 방법이 제공된다. 대상체는 성인 또는 소아 암 형태를 가질 수 있다. 암은 초기, 중간 또는 말기에 있거나 전이성 암일 수 있다. 암은 고형 종양, 혈액암 (예를 들어, 백혈병, 림프종 또는 골수종, 예를 들어 다발성 골수종) 또는 전이성 병변을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 고형 종양의 예는 악성종양, 예를 들어, 육종 및 암종, 예를 들어, 폐, 유방, 난소, 림프양, 위장 (예를 들어, 결장), 항문, 생식기 및 비뇨생식관 (예를 들어, 신장, 요상피, 방광 세포, 전립선), 인두, CNS (예를 들어, 뇌, 신경 또는 신경교 세포), 두경부, 피부 (예를 들어, 흑색종, 예를 들어, 피부 흑색종), 췌장, 및 뼈 (예를 들어, 척색종)에 영향을 미치는 것들과 같은 다양한 혈관계의 선암종을 포함한다.

[0322] 일부 구현예에서, 암은 폐암 (예를 들어, 비-소세포 폐암 (NSCLC) (예를 들어, 편평상피 및/또는 비-편평상피 조직을 갖는 비-소세포 폐암 (NSCLC), 또는 NSCLC 선암종), 또는 소세포 폐암 (SCLC)), 피부암 (예를 들어, 머켈 세포 암종 또는 흑색종 (예를 들어, 진행된 흑색종)), 난소암, 중피종, 방광암, 연조직 육종 (예를 들어, 혈관주위세포종 (HPC)), 골암 (뼈 육종), 신장암 (예를 들어, 신장암 (예를 들어, 신장 세포 암종)), 간암 (예를 들어, 간세포 암종), 담관암종, 육종, 골수이형성 증후군 (MDS), 전립선암, 유방암 (예를 들어, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 또는 Her2/neu 중 하나, 둘 또는 모두를 발현하지 않는 유방암, 예를 들어, 삼중 음성 유방암), 결장직장암 (예를 들어, 재발한 결장직장암 또는 전이성 결장직장암, 예를 들어, 미세부수체 불안정한 결장직장암, 미세부수체 안정한 결장직장암, 불일치 복구 능숙한 결장직장암, 또는 불일치 복구 결핍된 결장직장암), 비인두 암, 십이지장 암, 자궁내막 암, 췌장암, 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC)), 항문암, 위-식도암, 갑상선암 (예를 들어, 역형성 갑상선 암종), 자궁경부암 (예를 들어, 자궁경부의 편평 세포 암종), 신경내분비 종양 (NET) (예를 들어, 비전형 폐 유암종), 림프증식성 질환 (예를 들어, 이식후 림프증식성 질환), 림프종 (예를 들어, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 또는 비-호지킨 림프종), 골수종 (예를 들어, 다발성 골수종), 또는 백혈병 (예를 들어, 골수성 백혈병 또는 림프양 백혈병)으로부터 선택된다.

[0323] 일부 구현예에서, 암은 뇌종양, 예를 들어, 교모세포종, 신경교육종, 또는 재발성 뇌종양이다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암, 예를 들어 진행성 췌장암이다. 일부 구현예에서, 암은 피부암, 예를 들어, 흑색종 (예를 들어, II기 내지 IV기 흑색종, HLA-A2 양성 흑색종, 절제 불가능한 흑색종, 또는 전이성 흑색종), 또는 머켈 세포 암종이다. 일부 구현예에서, 암은 신장암, 예를 들어, 신장 세포 암종 (RCC) (예를 들어, 전이성 신장 세포 암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 유방암, 예를 들어 전이성 유방암 또는 IV기 유방 암종, 예를 들어 삼중 음성 유방암 (TNBC)이다. 일부 구현예에서, 암은 바이러스 연관 암이다. 일부 구현예에서, 암은 항문관 암 (예를 들어, 항문관의 편평 세포 암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 자궁경부암 (예를 들어, 자궁경부의 편평 세포 암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 위암 (예를 들어, 엡슈타인 바르 바이러스 (EBV) 양성 위암, 또는 위 또는 위-식도 접합부 암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 두경부암 (예를 들어, HPV 양성 및 음성 두경부의 편평 세포암 (SCCHN))이다. 일부 구현예에서, 암은 비인두암 (NPC)이다. 일부 구현예에서, 암은 결장직장암, 예를 들어, 재발한 결장직장암, 전이성 결장직장암, 예를 들어, 미세부수체 불안정한 결장직장암, 미세부수체 안정한 결장직장암, 불일치 복구 능숙한 결장직장암, 또는 불일치 복구 결핍된 결장직장암이다.

[0324] 일부 구현예에서, 암은 혈액암이다. 일부 구현예에서, 암은 백혈병, 예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 백혈병, 또는 급성 백혈병이다. 일부 구현예에서, 암은 림프종, 예를 들어, 호지킨 림프종 (HL), 비-호지킨 림프종, 림프구성 림프종, 또는 미만성 거대 B 세포 림프종 (DLBCL) (예를 들어, 재발성 또는 불응성 HL 또는 DLBCL)이다. 일부 구현예에서, 암은 골수종, 예를 들어 다발성 골수종이다.

[0325] 본원에 기재된 바와 같은 면역 세포 (예를 들어, 줄기 세포, 대식세포, 단핵구, 또는 수지상 세포)를 포함하는 약제학적 조성물은 대상체에서 면역 반응을 향상시키거나 조절하기 위해 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 대상체 (예를 들어, 본원에 기재된 질환 또는 장애를 갖거나 가질 위험이 있는 대상체)에서 면역 반응을 향상, 자극 또는 증가시킨다. 특정 구현예에서, 대상체는 면역저하되었거나 면역저하될 위험이 있다. 예를 들어, 대상체는 화학요법 치료 및/또는 방사선 요법을 받고 있거나 받았다.

[0326] 일부 구현예에서, 대상체는 염증성 장애 (예를 들어, 만성 또는 급성 염증성 장애)를 갖거나 발병할 위험이 있

다. 일부 구현예에서, 대상체는 자가면역 질환 또는 장애를 갖거나 발병할 위험이 있다. 본원에 기재된 방법으로 치료될 수 있는 예시적인 자가면역 질환은 알츠하이머병, 천식 (예를 들어, 기관지 천식), 알러지 (예를 들어, 아토피 알러지), 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS), 죽상동맥경화증, 베체트병, 복강, 심근병증, 크론병, 간경변, 당뇨병, 당뇨병성 망막병증, 습진, 섬유근육통, 섬유근염, 사구체신염, 이식편대숙주 질환 (GVHD), 길랑-바레 증후군, 용혈성 빈혈, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 골관절염, 다연골염, 건선, 류마티스성 관절염, 패혈증, 뇌졸중, 혈관염, 벤틸레이터-유도된 폐 손상, 이식 거부, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류마티스성 열, 유육종증, 경피증, 쇼그렌 증후군, 켈양성 대장염, 포도막염, 백반증, 또는 베게너 육아종증을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0327] 본원에 기재된 약제학적 조성물의 투여는 임의의 편리한 방식 (예를 들어, 주사, 섭취, 수혈, 흡입, 이식 (implantation) 또는 이식(transplantation))으로 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 경동맥, 피하로, 정맥내로, 진피내로, 종양내로, 결절내로, 수질내, 근육내로, 또는 복강내로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 비경구로 (예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내 또는 근육내) 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 대상체의 염증 부위, 국소 질환 부위, 림프절, 기관, 종양 또는 감염 부위에 직접 주사될 수 있다.

[0328] GenBank 기탁 번호를 포함하여 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참조 문헌은 그 전체가 참조로 포함된다. 또한, 물질, 방법 및 예는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도가 아니다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 관련 기술 분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 본원에 기재되어 있다.

[0329] 본 개시내용은 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다. 예는 예시적인 목적으로만 제공된다. 어떤 식으로든 본 개시내용의 범위나 내용을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0330] 실시예

[0331] 하기 실시예는 본원에 기재된 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법을 당업자에게 설명하기 위해 제공되며, 본 개시내용의 범위를 제한하려는 의도는 아니다.

[0332] 실시예 1: HEK293T 세포의 세포 표면에 대한 융합 단백질의 트래피킹

[0333] 0일째에, HEK293T 세포를 리포펙타민 3000을 사용하여 플라스미드 DNA로 일시적으로 형질감염시켰다. 2일째에, HEK293T 세포를 본 개시내용의 예시적인 작제물로부터 발현된 융합 단백질의 발현 및 트래피킹에 대해 평가하였다 (도 5a 및 도 5b 참조). 융합 단백질의 N-말단에서 FLAG-태그에 대한 면역염색은 세포 표면에 대한 융합 단백질의 적절한 폴딩 및 트래피킹을 나타내는 반면, 웨스턴 블롯은 전장 융합 단백질 덩어리를 검출하기 위해 수행되었다.

[0334] 도 6a에 나타낸 바와 같이, 융합 단백질을 인코딩하는 작제물로 HEK293T 세포의 형질감염은 비-형질감염 세포에 비해 세포의 생존능에 영향을 미치지 않았다. 도 6b에 나타낸 바와 같이, HEK 세포는, FLAG 태그에 대한 면역염색에 의해 표시된 바와 같이, 세포 표면에서 3개의 개별 융합 단백질 (IFN- β 및 IFNAR1, IL-4 및 IL2R γ c 및 IL-4 및 IL13R α)을 발현할 수 있었다. 또한, 도 7에 나타낸 바와 같이, IFN β -IFNAR1 및 IL4-IL13R α 그룹에서의 mCherry 발현과 항체에 의한 FLAG 태그의 검출 사이에 상관관계가 존재하였다. 웨스턴 블롯 분석으로 융합 단백질의 발현을 추가로 확인하였다 (도 8 참조). 사이토카인 (소분자량인)을 표적화하는 항체를 사용하여, 사이토카인 수용체와의 직접 융합에 기인하는 보다 큰 분자량을 검출하였다. 사이토카인 수용체에 대한 융합은 IFN β 의 경우에 특히 분명하였다. IFNAR1은 심하게 글리코실화되어, 그의 질량이 아미노산 확인을 기반으로 예측된 질량을 넘어 거의 2배 증가하고, 웨스턴 블롯에서 얼룩진 밴드가 나타났다. 사이토카인 IFN β 를 표적화함으로써, 웨스턴 블롯은 IFNAR1의 글리코실화 특성을 포착하였고, 이는 이들 두 단백질의 융합을 보여준다.

[0335] 실시예 2: 1차 대식세포에서의 융합 단백질의 발현

[0336] 0일째에, 대식세포를 융합 단백질을 포함하는 VPX-렌티바이러스로 형질도입시켰다 (MOI 10). 2일째에, 대식세포 배지를 신선한 배지로 교체하였다. 4일째에, 융합 단백질의 N-말단에서 FLAG-태그에 대한 면역염색과 함께, 본 개시내용의 예시적인 작제물에 의해 인코딩된 융합 단백질의 표면 발현을 분석하기 위해 유동 세포측정 (FCM)을

수행하였다 (도 9 참조).

[0337] 도 10a에 나타난 바와 같이, 융합 단백질을 인코딩하는 작제물로 대식세포의 형질감염은 비-형질감염 대식세포에 비해 세포의 생존능을 감소시켰다. 도 10a 및 도 10b에 나타난 바와 같이, IL4 기반 융합 단백질은 대식세포의 표면에서 성공적으로 발현된 반면, IFN- β 기반 융합 단백질은 대식세포 표면에서 검출되지 않았다. 이들 결과는, 실시예 1에서의 것들과 비교하여, 각 융합 단백질의 디자인에 대해 대식세포가 HEK293T 세포보다 더 민감할 수 있음을 나타낸다. 또한, 이들 결과는 표면 발현이 신호전달에 필요하지 않음을 나타낼 수 있고, 예를 들어, 기능적 신호전달 캐스케이드가 소포체에서 발생할 수 있다. 총 단백질 발현은 웨스턴 블롯을 사용하여 결정할 수 있으며, 유동 세포측정과 세포 투과화를 사용하여 세포내 발현을 결정할 수 있다. 또한 IFN- β 기반 융합 단백질이 세포 표면에서 발현되었지만, 시스템의 신호대 잡음비에서 검출가능하지 않았을 가능성도 있다. 마지막으로, 도 11a 및 도 11b에 나타난 결과는 융합 단백질을 포함하는 VPX-렌티바이러스로 형질도입된 대식세포에서의 생존능, P2A-mCherry 발현, 및 융합 단백질의 표면 발현을 보여준다.

[0338] **실시예 3: 전-염증성 및 항-염증성 마커에 대한 전-염증성 융합 단백질의 효과**

[0339] 0일째에, 대식세포를 융합 단백질을 포함하는 VPX-렌티바이러스로 형질도입시켰다 (MOI 10). 3일째에, 대식세포 배지를 신선한 배지로 교체하였다. 4일째에, 전-염증성 (즉, M1) (CD80 및 CD86) 및 항-염증성 (즉 M2) (CD163 및 CD206) 마커를 분석하기 위해 유동 세포측정 (FCM)을 수행하였다.

[0340] 도 12a 및 도 12b에 나타난 바와 같이, 전-염증성 융합 단백질 (IFN β -IFNAR1)로 형질도입은, 전-염증성 마커에서의 상향조절 및 항-염증성 마커에서의 하향조절과 함께, 전-염증성 대식세포 표현형을 성공적으로 유도하였다. 렌티바이러스 단독으로 형질도입은 전-염증성 표현형을 유도하므로, IFN β -IFNAR1 융합 단백질이 렌티바이러스 단독 (mCherry 대조군으로 표시됨)의 효과를 넘어 대식세포를 분극화하였다는 점에 유의하는 것이 중요하다.

[0341] IFN β -IFNAR1은 대식세포 표면에서 검출되지 않았지만 (실시예 2 참조), 이 M1/M2 패널로부터의 결과는 표면 발현이 융합 단백질 기능에 필요하지 않을 수 있음을 나타낸다.

[0342] **실시예 4: 대식세포 생존능 및 CAR 발현에 대한 사이토카인 및 CAR 공동발현의 효과**

[0343] 대식세포는 말초 혈액 CD14⁺ 단핵구에서 유래되었으며, 이는 10 ng/mL GM-CSF를 사용하여 7일 동안 분화되었다. 1차 인간 단핵구-유래 대식세포를 사이토카인을 인코딩하는 50 μ M mRNA가 있거나 없는 항-HER2 CAR (CAR1)을 인코딩하는 50 μ M mRNA (화학적 변형 포함)로 전기천공하였다. 유동 세포측정을 사용하여, 살아있는 세포의 퍼센트를 24시간 후에 정량화하였다 (도 13). 또한, 유동 세포측정을 사용하여 CAR⁺ 세포의 퍼센트를 평가하였다. 도 14에 나타난 바와 같이, 사이토카인 mRNA와의 공동-형질감염이 있거나 없는, CAR로 형질감염된 대식세포의 50% 초과가 24시간 이내에 그들의 표면에서 CAR을 발현하였다.

[0344] **실시예 5: 사이토카인 발현에 대한 사이토카인 및 CAR 공동발현의 효과**

[0345] 2 x 10⁶ 인간 대식세포를 50 μ M CAR mRNA 또는 50 μ M CAR mRNA 및 IFN- γ , IL-10, CCL19, 또는 CXCL12를 인코딩하는 50 μ M mRNA로 형질감염시켰다 (도 15, 16, 17 및 18 참조). 전기천공 후 24시간에 상청액을 수집하고, MSD 장비를 사용하여 사이토카인 수준을 평가하였다. 도 15에 나타난 바와 같이, CAR mRNA 및 IFN- γ mRNA로 형질감염된 대식세포 (CAR1+IFNg 그룹)는 높은 수준의 IFN- γ 를 분비한 반면, CAR mRNA 및 IL-10, CCL19 또는 CXCL12를 인코딩하는 mRNA로 형질감염은 IFN- γ 분비를 유도하지 않았다. 유사하게, 도 16에 나타난 바와 같이, CAR 및 IL-10 mRNA로 공동-형질감염된 대식세포는 높은 수준의 IL-10을 분비한 반면, CAR mRNA 및 IFN- γ , CCL19 또는 CXCL12를 인코딩하는 mRNA로 형질감염된 대식세포는 IL-10 분비를 유도하지 않았다. 또한, 도 17에 나타난 바와 같이, CAR mRNA 및 CCL19 mRNA로 형질감염된 대식세포는 높은 수준의 CCL19를 분비한 반면, CAR mRNA 및 IFN- γ , IL-10 또는 CXCL12를 인코딩하는 mRNA로 형질감염은 CCL19 분비를 유도하지 않았다. 마지막으로, 도 18에 나타난 바와 같이, CAR mRNA 및 CXCL12 mRNA로 형질감염된 대식세포는 CAR mRNA 및 IFN- γ , IL-10, 또는 CCL19를 인코딩하는 mRNA로 형질감염보다 더 높은 수준의 CXCL12를 분비하였다. CCL19 및 CXCL12는 둘 다 T 세포 및 기타 면역 세포의 모집을 유도하는 화학유인물 케모카인이다.

[0346] **실시예 6: 대식세포 표현형에 대한 사이토카인 및 CAR 공동발현의 효과**

[0347] 형질감염된 대식세포가 전-염증성 (M1) 또는 항-염증성 (M2) 표현형으로 자가-분극화하는 능력을 평가하기 위해, 전기천공 후 24시간에 유동 세포측정을 사용하여 대식세포 표현형을 평가하였다. 도 19에 나타난 바와 같이, CAR mRNA 및 IFN- γ mRNA로 전기천공된 대식세포 (CAR1+IFNg 그룹)는 인간 M1 대식세포 마커 CD80 및 CD86

의 최고 수준의 표면 발현을 나타내었다. 이들 데이터는 CAR mRNA 및 IFN- γ mRNA로 대식세포의 공동-형질감염이 M1 표현형으로의 분극화를 가능하게 함을 입증한다. 도 20에 나타난 바와 같이, CAR mRNA 및 IL-10 mRNA로 전기전공된 대식세포 (CAR+IL10 그룹)는 인간 M2 대식세포 마커 CD163 및 CD206의 최고 수준의 표면 발현을 나타내었다. 이들 데이터는 CAR mRNA 및 IL-10 mRNA로 대식세포의 공동-형질감염이 M2 표현형으로의 분극화를 가능하게 함을 입증한다.

예시적인 서열

표 2a - 내인성 단백질 (전-염증성 사이토카인)의 아미노산 서열

명칭	유니 프로트	아미노산 서열	주석
IFN- α 2	P01563	CDLPQTHSLGSRRTLMMLLAQMRKISLFSCLKDRHDFGFP QEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDET LLDKFYTELQYQQLNDLEACVIQGVGVTEITPLMKEDSILA VRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQ ESLRSKE (서열 번호: 1)	단일 펩티드 제거
IFN- β	P01574	MSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNF DIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGW NETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMS SLHLKRYYYGRJLHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNIFYFIN RLTGYLRN (서열 번호: 2)	단일 펩티드 제거
IFN- γ	P01579	QDPYVKEAENLKKYFNAGHSDVADNGTLFLGILKNWKE ESDRKIMQSQIVSFYFKLFKNFKDDQSIQKSVEITIKEDMN VKFFNSNKKKRDDFEKLTNYSVTDLNVQRKAIHELIVQM AELSPAAGTKRKRSQLFRG (서열 번호: 3)	단일 펩티드 제거, 프로 펩티드 제거
TNF- α	P01375	VRSSSRTPSDKPVAVHVVANPQAEGLQWLNRANALLA NGVELRDNLVVPSEGLYLIYSQVLFKGQGCSTHVLTH TISRIVSYQTKVNLLSAISKPCQRETPEGAEAKPWYEPT LGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDAESGQVYFGILAL (서열 번호: 4)	가용성 형태 (TMD 제거) - Wang et al 1985
IL-1 β	P01584	APVRSNLCTLRDSQQKSLVMSGPYELKALHLQGQDMEQ QVVFMSFVQGEESNDKIPVALGLKEKNLYLSCVLKDDK PTLQLESVDPKNYPKKKMEKRFVFNKIEINNKLEFESAQF PNWYISTSQAENMPVFLGGTKGGQDITFTMQFVSS (서열 번호: 5)	성숙 형태에 대하여 프로 펩티드 제거
IL-6	P05231	VPPGEDSKDVAAPHRQPLTSSERIDKQIRYILDGISALRKE TCNKSNMCESSKEALAEENLNLPKMAEKDGCFCQSGFNE ETCLVKITGLLEFEVYLEYLQNRFESEEQARAVQMSTK VLIQFLQKKAKNLDAITTPDPTTNASLLTKLQAQNWQLQ DMTHILILRSFKEFLQSSLRALRQM (서열 번호: 6)	단일 펩티드 제거
IL-12 서브유닛 p35	p29459	RNLPAVATPDGPMFPC LHHSQNLLRAVSNMLQKARQILEF YPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRET SFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTM NAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQK SSLEEDPFYKTIKILCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS (서열 번호: 7)	단일 펩티드 제거
IL-12 서브유닛 p40	P29460	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITW TLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYCHKGGEVLSH SLILLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYS RFTCWLLTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAE	단일 펩티드 제거

		RVRGDNKEYEYSVEQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHK LKYENYTSSFFIRDIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWE YPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSA TVICRKNASISVRAQDRYYSWSEWASVPCS (서열 번호: 8)	
--	--	--	--

[0352] 표 2b - 내인성 단백질 (항-염증성 사이토카인)의 아미노산 서열

명칭	유니 프로트	아미노산 서열	주석
IL-4	P05112	HKCDITLQEIITLNSLTEQKTLCTELTVTDIFAASKNTTE KETFCRAATVLRQFYSHHEKDTRCLGATAQQFHRHKQLI RFLKRLDRNLWGLAGLNSCPVKEANQSTLENFLERLKI MREKYSKCSS (서열 번호: 9)	단일 펩티드 제거
IL-10	P22301	SPGQGTQSENSCTHFGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQM KDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMP QAEHQDPDIKAHVNSLGENLKITLRRLRRCHRFLPCENK SKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTM KIRN (서열 번호: 10)	단일 펩티드 제거
IL-13	P35225	LTCLGGFASPGVPVPPSTALRELIEELVNITQNQKAPLCNGS MVWSINLTAGMYCAALESLINVSGCSAIEKTQRMLSGFC PHKVSAGQFSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLLHLKKLFREG RFN (서열 번호: 11)	단일 펩티드 제거
IL-18	Q14116	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTSDSCR DNAPRTIISMYKDSQPRGMVATISVKCEKISTLSCENKI SFKEMNPPDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDNKMQFESSYE GYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNE (서열 번호: 12)	단일 펩티드 제거

[0353]

[0354] 표 3a - 내인성 단백질 (전-염증성 사이토카인 수용체)의 아미노산 서열

명칭	유니 프로트	아미노산 서열	주석
IFNAR 1	P17181	KNLSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDYQK TGMNDNWIKSGCQNTSTKCNFSSLKNVYEEIKLRIRAE KENTSSWYEVDSFTPFKAQIGPPEVHLEAEDKAIVHISP GTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENTYSRH KIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCITTVEN ELPPPENIEVSVQNNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNPNGNHYLKWQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYL LRVQASDGNNTSFWSSEIKFDTEIQAFLPPVFNRSLSDS FHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIIK KTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSADV CEKTKPGNTSKIWLIVGICIAFALPFVIAAKVFLRCIN VFFPSLKPSSSIDEYFSEQPLKNLLSTSEEQIEKCFIENIST IATVEETNOTDEDHKKYSSQTSQDSGNYSNEDESESKTSE ELQQDFV (서열 번호: 13)	단일 펩티드 제거
IFNAR 2	P48551	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTL LYTIMSPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYV TVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFIVGFTNHI NVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGN MSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTL LPPGQESESAESAIGGHTVFLIALVLTSTIVTLKWIGYICL RNSLPKVLNFHNLAWPFPNLPPEAMDMVEVIYNRKK KVWDYNYDDESDSDTEAAPRTSGGGYTMHGLTVRPLGQ ASATSTESQLIDPESEEEPDLPEDVELPTMPKDSPPQLEL LSGPCERRKSPLQDPFPEEDYSSTEGSGGRITFNVDLNSVF LRVLDDDESDDLAPLMLSSHLEEMVDPEDPDNVQSNHL LASGEGTQPTFPSPSSEGLWSEDA PSDQSDTSEDVDLGD GYTMR (서열 번호: 14)	단일 펩티드 제거
IFNGR 1	P15260	EMGTADLGPSSVPTPTNVITIESYNMNPVYWEYQIMPQVP VFTVEVKNYGVKNSEWIDACINISHHYCNISDHVGDPSNS LWVRVKARVGQKESAYAKSEFAVCRDGKIGPPKLDIRKE EKQIMIDIFHPSVFNVDGEQEVDPETTCYIRVYNVYVR MNGSEIQYKILTQKEDDCDEIQCLAIPVSSLNSQYCVSAE GVLHVWGVTEKSKEVCITIFNSSIKGSLWIPVVAALLFL VLSLVFICFYIKKINPLKEKSHLPKSLISVVRSAITLETKPESK YVSLITSYQPFSLKEVVCEEPLSPATVPGMHTEDNPGKV EHEELSSITEVVTTENIPDVVPGSHLTPIERESSPLSSNQ SEPGSIALNSYHSRNCSESDHSRNGFDTSSCLESSESSLD SEFPPNKGKIKTEGQELITVIKAPTSFGYDKPHVLVDLLV DDSGKESLIGYRPTEDSKEFS (서열 번호: 15)	단일 펩티드 제거
IFNGR 2	P38484	APPDPLSQLPAQHPKIRLYNAEQVLSWEPVALSNSTRPV VYQVQFKYTDSKWFTADIMSIGVNCTQITATECDFTAASP	단일 펩티드 제거

[0355]

		SAGFPMDFNVTLRLRAELGALHSAWVTMPWFQHYRNVTVGPPENIEVTPGEGSLIRFSSPFDIADTSTAFFCYVHYWEKGGIQQVKGPFRSNSISLDNLKPSRVYCLQVQAQLLWNKSNIFRVGHLNISCYETMADASTELQQVILISVGTFSLLSVLAGACFFLVLYRGLIKYWFHTPPSIPLQIEEYLKDPTQPILEALDKDSSPKDDVWDSVSIISFPEKEQEDVLQTL (서열 번호: 16)	
TNFR1	P19438	LVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNISICCTKCHKGYLYNDCPGPGQDTCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSQEQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTEDSGTTVLLPLVIFFGCLLSLLFIGLMYRYQRWKSPLYIVCGKSTPEKEGELEGTTTKPLAPNPSFSPTPGFTPTLGFSPVPSSTFTSSSTYTPGDCPNFAAPRREVAPPYQGADPILATALASDPIPNPLQKWEDSAHKPQSLDITDDPATLYAVVENVPPLRWKEFVRRLGLSDHEIDRLELQNGRCLREAAQYSMLATWRRRTPRREATLELLGRVLRDMDLLGCLDIEEALCGPAALPPAPSLLR (서열 번호: 17)	단일 펩티드 제거, 막 결합 형태
TNFR2	P20333	LPAQVAFTPYAPPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSCEDSTYTQLWNWVPECLSCGSRCSSDQVETQACTREQNRICTRPGWYCALSKQEGCRLCALPLRKCRCRGFGVARPGTETSDVVCCKPCAPGTFSTNTSSTDCRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQPVSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLLPMGPSPPAEGSTGDFALPVGLIVGVITALGLLIIGVNCVIMTQVKKKPLCLQREKAVPHLPADKARGTQGPEQQHLLITAPSSSSSSLESSASALDRAPTRNQPAQPGVEASGAGEARASTGSSDSSPGHGHTQVNVTCIVNVCSSSDHSSQCSSQASSTMGDTDSSPSES PKDEQVPFSKEECAFRSQLETPETLLGSTEEKPLPLGVPDAGMKPS (서열 번호: 18)	단일 펩티드 제거, 막 결합 형태
IL-1R1	P14778	LEADKCKEREKILVSSANEIDVRPCPLNPNEHKGTITWYKDDSKTPVSTEQASRIHQHKEKLWFVPAKVEDSGHYCVVRNSSYCLRIKISAKFVENEPNLCYNAQAFKQKLPVAGDGGVLCVPYMEFFKNENNELPKLQWYKDCPKLLLDNIHFGVKDRLIVMNVAEKHARGNYTCHASYTYLGKQYPITRVIEFITLEENKPTRPVIVSPANETMEVDLGSQIQLICNVGTGQLSDIAYWKWNGSVIDEDDPVLGEDYYSVENPANKRRSTLITVLNISEIESRFYKHPFTCFAKNTHGIDAAYIQLIYPVTNFQKHMIGICVILTVIIVCSVFIYKIFKIDIVLWYRDSCYDFLPIKASDGKTYDAYLYPKTVGEGSTSDC DIFVFKVLPEVLEKQCGYKLFYGRDDYVGEDIVEVINENVKKSRLIILVRETSGFSLWLGSSSEEQIAMYNALVQDGKVVLLLEKIQDYEKMPESIKFIKQKHGAIRWSGDFTQGPQSAKTRFWKNVRYHMPVQRRSPSSKHQLLSPATKEKLQREAHVPLG (서열 번호: 19)	단일 펩티드 제거, 막 결합 형태

[0356]

IL-1R3	Q9NPH 3	SERCDDWGLDTMRQIQVFEDEPARIKCPLFEHFLKFNYST AHSAGLTLIWYVWTRQDRDLEEPINFRLPENRISKEKDL WERPTLLNDTGNVTCMLRNNTYCSKVAFPLEVVQKDSCF NSPMKLPVHKLYIEYGIQRITCPNVDGYFPSSVKPTITWY MGCYKIQNFNNVIPEGMNL SFLIALISNNGNYTCVVITYPE NGRTFHLTRTLTVKVVGSPKNAVPPVIHSPNDHVVYEKEP GEELLIPCTVYFSFLMDSRNEVWWTIDGKKPDDITIDVTI NESISHSRTEDETRTQILSIKKVTSIDLKRSYVCHARSAKG EVAKAARKVKQKVPAPRYTVELACGFGATVLLVVLIVVY HVYWLEMVLFYRAHFGTDETLDGKEYDIYVS YARNAE EEEFVLLTLRGVLENEFGYKLCIFDRDSLPGGIVTDETLSE IQKSRRLLVVLSPNYVLQGTQALLELKAGLENMASRGN NVILVQYKAVKETKV KELKRAKTVLTVIKWKGEKSKYP QGRFWKQLQVAMPVKKSPRRSSSDEQGLSYSSSLKNV (서열 번호: 20)	단일 펩티드 제거
IL-6Ra	P08887	LAPRRCPAQEVARGVLTSLPGDSVTLTCTPGVEPEDNATVH WVLRKPAAGSHPSRWAGMGRRLLRSVQLHDSGNYSY RAGRPAAGTVHLLVDVPPEEPQLSCFRKSPLSNVCEWGP RSTPSLTITKAVLLVRKFQNSPAEDFQEPQYQSQESQKFS QLAVPEGDSSFFYVSMCVASSVSGSKFTQTFQGGILQP DPPANITVAVARNPRWLSVTWQDPHSWNSSFYRLRFEL RYRAERSKITFTTWMVKDLQHHCVIHDAWSGLRHVVQL RAQEEFGQGEWSEWSEAMGTPWTESRSPPAENEVSTP MQALTTNKDDDNILFRDSANATSLPVQDSSSVPLPTFLVA GGSLAFGTLLCIAIVLRFKKTWKLRALKEGKTSMHPPYS LGQLVPERPRPTPLVPLISPPVSPSSLSGSDNTSSHNRPA RDPSPYDISNTDYFFPR (서열 번호: 21)	단일 펩티드 제거. 막 결합 형태
gp130	P40189	ELLDPGCGYISPEPVPVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYFHVN ANYIVWKTNHFITPKEQYTIINRTASSVTFTDIASLNIQLTC NLTFGQLEQNVYGITIISGLPPEKPKNLSCTVNEGKKMRC EWDGGRETHLETNFIKSEWATHKFADCKAKRDTPTSTCT VDYSTVYFVNIEVWVEAENALGKVTSDHINFDPVYKVK PNPPHNL SVINSEELSSILKLTWNPSTIKSVIILKYNIQYRT KDASTWSQIPPEDTASTRSSFTVQDLKPFTYEVFRIRCMK EDGKGYWSDWSEEASGITYEDRPSKAPSFYKIDPSHTQ GYRTVQLVWKTLPPEANGKILDYEVTLTRWKSHLQNYT VNATKLTVNLTNDRYLATLTVRNLVGKSDAAVLTPACDF QATHPVMDLKAFPKDNMLWVEWTTPRESVKKYILEWC VLSKAPCITDWWQEDGTVHRTYLRGNLAESKCYLITVT PVYADGPGSPESIKAYLKQAPPSKGPTVRIKKVKGKNEAVL EWDQLPVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETAVNVDSSHTEY TLSSLTSDTLYMVRMAAYTDEGGKDGPEFTFTTPKFAQG EIEAIVVPVCLAFLLTLLGVLF CFNKRDLIKKHIWPNVPD PSKSHIAQWSPHTPPRHNFNSKDQMYSDGNFTDVSVEI EANDKKPFPEDLKSLDLFKKEKINTEGHSSGIGGSSCMSS SRPSISSSDENESSQNTSSTVQYSTVVHSGYRHQVPSVQV	단일 펩티드 제거

[0357]

		FSRSESTQPLLDSEERPEDLQLVDHVDGGDGLPRQYFK QNCSQHESPDISHFERSKQVSSVNEEDFVRLKQQISDHIS QSCGSGQMCMFQEVSAADAFGPGTEGQVERFETVGM EA ATDEGMFKSYLPQTVRQGGYMPQ (서열 번호: 22)	
IL-12- Rβ1	P42701	CRTSECCFQDPPYPDADSGSASGPRDLRCYRISSDRYECS WQYEGPTAGVSHFLRCLSSGRCCYFAAGSATRLQFSDQ AGVSVLYTVTLWVESWARNQTEKSPEVTLQLYNSVKYEP PLGDIKVSCLAGQLRMEWETPDNQVGAEVQFRHRITPSSP WKLGDGCGPQDDDDTESCLCPLEMNVAQEFQLRRRLQSGS GSSWSKWSSPVCVPPENPPQPVRFVSVEQLGQDGRRLT LKEQPTQLELPEGCQGLAPGTEVTYRLQLHMLSCPCAK ATRTLHLGKMPYLSGAAYNAVISSNQFGPLNQTWHIPA DTHTEPVALNISVGINGTTMYWPARAQSMTYCIEWQPV GQDGLATCSLTAPQDPDPAGMATYSWSRESGAMGQEK CYITIFASAHPEKLTWSTVSLTYHFGGNASAGTPPHV SVKNHSLDSVSDWAPSLSTCPGVLKEYVVRCDDESK QVSEHPVQPTETQVTL SGLRAGVAYTVQVRADTAWLRG VWSQPQRFSIEVQVSDWLIFFASLGSLILVGVLYGL NRAARHLCPPLPTPCASSAIEFPFGKETWQWINPVDFQEE ASLQEAALVVMESWDKGERTEPLEKTELPEGAPELALDTE LSLEDGDRCKAKM (서열 번호: 23)	단일 펩티드 제거
IL-12- Rβ2	Q99665	KIDACKRGDVTVKPSHVILLGSTVNITCSLKPRQGCFFHYS RRNKLILYKFDRRINFHHGHSLSQVTLGLPLGTTLFVCKL ACINSDEIQCGAEIFVGVAPEQPQNLSCIQKGEQGTACT WERGRDTHLYTEYTLQLSGPKNLTWQKQCKDIYCDYLD FGINLTPESPESNFTAKVTAVNSLGSSSLPSTFTFLDIVRPL PPWDIRIKFQKASVSRCTLYWRDEGLVLLNRLRYRPSNSR LWNMVNVTKAKGRHDLDDLKPFTEYEFQISSKLHLYKGS WSDWSESLRAQTPEEEPTGMLDVWYMKRHIDYSRQOIS LFWKNLSVSEARGKILHYQVTLQELTGKAMTQNTGHT SWTTVIPRTGNWAVAVSAANSKGSSLPTRINIMNLCEAGL LAPRQVSANSEGMDNLTWQPPRKDPSAVQEYVVEWR ELHPGGDTQVPLNWLRSRPYNVSAISENIKSYICYEIRV YALSGDQGGCSSILGNSKHKAPLSGPHINAITEEKGSILIS WNSIPVQEQMGCLLHYRIYWKERDSNSQPQLCEIPYRVS QNSHPINSLQPRVTYVLWMTALTAAGESSHGNEREFCLQ GKANWMAFVAPSICIAIMVGIFSTHYFQKQVFVLLAALR PQWCSREIPDPANSTCAKKYPLAEKTLPLDRLLIDWPT PEDPEPLVISEVLHQVTPVFRHPPCSNWPQREKGIQGHQA SEKDMMHSAASSPPPRALQAESRQLVDLYKVLESRGSDP KPENPACPWTVLPAGDLPTHGGLPSNIDDLPSHEAPLAD SLEELEPQHISLVFPSSSLHPLTFSCGDKLTL DQLKMRCDS LML (서열 번호: 24)	단일 펩티드 제거

[0358]

[0359] 표 3b - 내인성 단백질 (항-염증성 사이토카인 수용체)의 아미노산 서열

명칭	유니 프로트	아미노산 서열	주석
IL-4Ra	P24394	MKVLEPTCVSDYMSISTCEWKMGPTNCSTELRLLYQL VFLLSEAHTCIPENNGGAGCVCCHLLMDDVVSADNYTLD LWAGQQLLWKGSEKPEHVKPRAPGNLTVHTNVSDTL TWSNPYPNDYLYNHLTYAVNIWSENPADFRIYNVYTL EPSLRIAASTLKSGISYRVRVRAWAQCYNITWSEWSPSTK WHNSYREPFQHLGLGVSVSCIVLAVCLCYVSIKIKKE WWDQIPNPARSRLVAMIQDAQSQWEKRSRQEPACPH WKNCLTKLLPCFLEHNMKRDEDPHKA AKEMPFQSGSKS AWCPVEISKTVLWPESISVVRCELFEAPVECEEEEEVEE EKGSFCASPESSRDDFQEGREGIVARLTESLFDLLGEENG GFCQDMGESCLLPPSGSTSAHMPWDEFPSAGPKEAPPW GKEQPLHLESPASPTQSPDNLCTETPLVIAGNPAYRSFS NSLSQSPCPRELGPDPILLARHLEEVPEMPCVPQLSEPTT VPQPEPETWEQILRRNVLQHGAAPVSAPTSGYQEFVH AVEQGGTQASAVVGLGPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPEK CGFGASSGEEGYKPFQDLIPGCPGDPAPVPVPLFTFGLDR EPPRSPQSSHLPSSSPEHLGLEPGEKVEDMPKPPLPQEAT DPLVDSLGSGLVYSALTCHLCGHLKQCHGQEDGGQTPVM ASPCCGCCCGDRSSPTTPLRAPDPSPGGVPLEASLCPASL APSGISEKSKSSSFHPAPGNAQSSSQTPKIVNFVSVGPTY MRVS (서열 번호: 25)	단일 펩티드 제거. 막 결합 형태
IL- 2Ryc	P31785	LNTILTPNGNEDTTADFFLTMTDLSVSTLPLPEVQCF VFNV EYMNCTWNSSEPTNLTLHYWYKNSDNDKVQ KCSHYLFSEITSGCQLQKKEIHLTYQTFVVLQDPREPRR QATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESLNWNRL NHCLHLVQYRTDWDHSWTEQSVDRHKFSLPSVDGQK RYTFRVRSRFPNLCGSAQHWSWSESHPIHWGNTSKENPF LFALEAVVISVGSMLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLE DLVTEYHGNSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPP KGGALGEGPGASPCNQHSPPYWAPPCYTLKPET (서열 번호: 26)	단일 펩티드 제거
IL- 13Ra1	P78552	GGGGAAPTETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTWNPPEGASS NCSLWYFSHFGDKQDKKIAPETRRSIEVPLNERICLQVGS QCSTNESEKPSILVEKCSPPGDPESAVTELQCTWHNLSY MKCSWLPGRNTSPDITNYTLYYWHRSLEKIHQCENIFREG QYFGCSFDLTKVKDSSFEQHSVQIMVKDNAGKIKPSFNIV PLTSRVKPDPPHIKNLSFHNDLTVQWENPQNFISRCIFY EVEVNNSQTETHNVFYVQEA KCENPEFERNVENTSCFM VPGVLPDTLNTVRIRVKTNLCYEDDKLWSNWSQEMSIG KKRNSTLYITMLLIVPVIVAGAIIVLLLYLKRLKIIFFPIPD	단일 펩티드 제거

[0360]

		GKIFKEMFGDQNDLTLHWKKYDIYEKQTKEETDSVVLIE NLKKASQ (서열 번호: 27)	
IL-10R1	Q13651	HGTELPSPPSVWFEEFFHHILHWTPIPNQSESTCYEVAL RYGIESWNSISNCSQTLSDYDLTAVTLDLYHSNGYRVR VDGSRHSNWTVTNTRFSVDEVTLTVGSVNLEIHNGFIL KIQLPRPKMAPANDTYESIFSHFREYELAIRKVPGNFTFH KKVKHENFSLTSGEVGEFCVQVKPSVASRSNKGMMWSK EECISLTRQYFTVTNVIFFAFVLLSGALAYCLALQLYVR RRKKLPVLLFKKPSPFIFISQRPSPETQDTIHPLDEEAFL VSPKLNLDLHGSTDGSGFGSTKPSLQTEEPQFLPDHPQ ADRTLGNREPPVLGDSCSSGSSNSTDSGICLQEPSLSPSTG PTWEQQVGSNSRGQDDSGIDLQNSEGRAGDTQGG GHSSPPEPEVPGEDPAAVAFQGYLRQTRCAEEKATKTG CLEEESPLTDGLGPKFGRCLVDEAGLHPPALAKGYLKQD PLEMITLASSGAPTQWVNPQTEEWVLLALSSCSDLGSDW SFAHDLAPLGCVAAPGGLLSFNNDLVTLPLISSLSSE (서열 번호: 28)	단일 펩티드 제거
IL-10R2	Q08334	MVPPPENVRMNSVNFKNILQWESPAFAKGNLIFTAQYLS YRIFQDKCMNTILTECDFSSLSKYGDHILRVRAEFADEHS DWVNITFCPVDDTIIGPPGMQVEVLADSLHMRFLAPKIEN EYETWTMKNVYNSWTYNVQYWKNGTDEKFQITPQYDF EVLRLNLEPWTTCVQVRGFLPDRNKAGEWSEPVEQIT HDETVPWMVAVILMASVFMVCLALLGCFALLWCVYKK TKYAFSPRNSLPQHLKEFLGHPHNTLLFFSFPLSDENDV FDKLSVIAEDSESGKQNPQDSCSLGTPPGQGPQS (서열 번호: 29)	단일 펩티드 제거
IL-18Ra	Q13478	AESCTSRPHITVVEGEPFYLKHCSCSLAHEIETTTKSWYK SSGSQEHVELNPRSSRIALHDCVLEFWPVELNDTGSYFF QMKNYTOQWKLVNIRRNKHSCFTEQVTSKIVEVKKFF QITCENSYYQTLVNSTSLYKNCKKLLLENNKNPTIKKNAE FEDQGYYSVCVHFLHHNGKLFNITKTFNITIVEDRSNIVPVL LGPKLNHVAVELGKNVRLNCSALLNEEDVTYWMFGEEN GSDPNIHEEKEMRIMTPEGKWHASKVLRIENIGESNLNVL YNCTVASTGGTDTKSFILVRKADMADIPGHVTRGMILAV LILVAVVCLVTVCVYRVLDLVFYRHLTRRDETLTDGKTY DAFVSYLKECRPENGEHTEFAVEILPRVLEKHFGYKLCIFE RDVVPGGAVVDEIHSLEKSRRLIIVLSKSYMSNEVRYELE SGLHEALVERKIKIILIEFTPTVDFITLPSLKLKSHRVLK WKADKSLSYNSRFWKNLLYLMPAKTVKPRDEPEVLPV LSES (서열 번호: 30)	단일 펩티드 제거
IL-18Rβ	Q95256	FNISGCSTKKLLWTYSTRSEEFVLFCDLPEPQKSHFCHR NRLSPKQVPEHLPFMGSDNLSVQWYQPPSNGDPLEDIR KSYPHIQDKCTLHFLTPGVNNSGSYICRPKMIKSPYDVAC CVKMILEVKPQTNASCEYSASHKQDLLLGSTGSISCPSL CQSDAQSPAVTWYKNGKLLSVERSNRIVDEVYDYHOG	단일 펩티드 제거

		TYVCDYTQSDTVSSWTVRVAVVQVRITVGDTKLKPDLDP VEDTLEVELGKPLTISCKARFGFERVFNPIKWKYKDS EWEVSVPEAKSIKSTLKDEIERNILEKVTQRDLRRKFVC FVQNSIGNTTQSVQLKEKRGVLLYILLGTIGTLVAVLAA SALLYRHWEIVLLYRTYQSKDQTLGDKKDFDAFVSYAK WSSFPSEATSSLSEEHLALSLFPDVLENKYGYSLCLL VAPGGVYAEDIVSIKRSRRGIFILSPNYVNGPSIFELQAAV NLALDDQTLKLILIKFCYFQEPESLPHLVKKALRVLPVT WRGLKSVPPNSRFWAKMRYHMPVKNSQGFTWNQLRITS RIFQWKGLSRTETTRSSQPKW (서열 번호: 31)	
--	--	--	--

[0363] 표 4a - 내인성 단백질 (전-염증성 사이토카인)의 코돈 최적화 DNA 서열

명칭	유니 프로트	코돈 최적화 서열	주석
IFN-α2	P01563	Tgcgaccttcacagaccattccctcgctctcgaagaactctgatgtgctggccagga tgcggaagatttcttttctatgtctgaaagacaggcacgactttgtttccagggagg agttcggaaaccagttccagaagcggaaaccattctgtctgcacgaatgatccaac aaattttacactgttttcaactaaagatagctccgctcatgggacgagacactcctgata agttttatcacagcttttaccagcagttaaatgatctggaagcttgtctatccaagggtcgg gcgttaaccgagacgcccctgatgaaggaggatagcatactggcagtcggaagtacttc cagaggatcaccccttatctaaaggaaaaaagtacagtcgctgcctgggaagtgtt agagccgaaatcatgctagcttttcttatctacaatttcagggagtcgttcgacgtaaa gag (서열 번호: 32)	단일 펩티드 제거
IFN-β	P01574	Atgagttatataatttactggatttctacagcggctctagcaactccaatgtcagaagctgctg tgcgaactcaacggcaggctggagtactgcctcaagatagaatgaacttggatattccc aagaaatcaagcagcttcagcagttccagaaggaggacgccactaaccatatacagag atgctgcagaacatttctctatattcagacagagactcgtcctctactggtggaatgagag catgctcgagaatttctgctgccaatgtgtatcatcaattaaccacccaagcgggtgctga agaaaaagttgaaaaagaggactcactagaggcaaaactgatgtcatccctcacctcaaa cgtactatgggagatcctgactacttaaaaggcgaaggagtatagccattgccttggga caatcgttcgctgtagaattctgcggaatttttactttatcaatcgtttgacaggttacctgcga aac (서열 번호: 33)	단일 펩티드 제거
IFN-γ	P01579	Caggatccctacgtgaagggaagcagaaaatctcaaaaagtatttcaatcgggccatagc gatgtgcccataacggcaccctgtttctggggattcttaagaattggaagaggagtctg ataggaaagattatgcagtcaccagatcgtgagcttctatttcaagctgttcaaaaactcaag acgaccagtcgatccaaaatctgttgagacaataaaaggacatgaatgtgaagttttt aattcaacaaaaagagcgcgacgattttgagaattaacgaactactccgtcaccgact tgaacgtacaacgaaaggctatttcagaaactaatccaggtcatggctgaactgagtcctgc cgccaagactggttaagcgtaaaggagtcagatgctctttagagga (서열 번호: 34)	단일 펩티드 제거, 프로 펩티드 제거
TNF-α	P01375	Gtgcgattctcaagccggacaccctcagacaagccagtgccacacgtggtagcgaacc cacaagctgagggcagctccagtgctcaatcgccgtcccaacgccctgttagccaat gggtcgcagcttagggacaaccaactgtgtaccctcgaaaggattatacttgattacag tcaggtgctgttcaaaaggacaggcctcctccacacatgttctgctcactcacacgatct cccgaattgcagtgcttatcagaccaaggtcaactgctaagcgtatcaaaagtccatgt cagagagagaccccggagggtgctgaggctaagccttggtacgaacctatttatctgggc ggagtctttcaactggaaaaaggtatagactgagcgagagatcaataggcccgattac ctggacttcgccgaatccggccaggtttattttgggataatcgccctc (서열 번호: 35)	가용성 형태 (TMD 제거) - Wang et al 1985
IL-1β	P01584	Gcgctgtcagaagcctcaactgcacgctgagggaactcacagcaaaaggcctggtcat gagtggccctacgagctgaaagcactccactcaggggcaggacatggaacaacag gtgtttttccatgtctttctacaggagaggagtctaagataagatccccgtggtttg ggcttaaaagagaaaaacctgtatctgagctgtgtctaaaggacataagcccacacttc agctcgagtcggtgatccaaaaaattatccaaagaaagaatggaagcgggtttgtgtt aacaaagttgagattaatacaaaattggaattcgaatcagcccaatttcctaattggtacatc	성숙 형태에 대하여 프로 펩티드 제거

[0364]

		agtacctctcaagccgaaaatatccgggttttctggagggaccagggtggccaggt ataacagacttactatgcagttttctctgcc (서열 번호: 36)	
IL-6	P05231	Gtccgcccggggaagatagcaaggatgtggctctctcacagcagccactgacaa gcagcgagagaatgcacaaacaaataaggtatatttgaatcagcgcgtcggaa aggagacatgtacaagtcgaatatgtcgtgcttccaaagaagcacttgctgaaataa tctgaacctccaaaatggccgagaaagacgctccttcagtcgggttttaacgagag actgttttagtaaaagattataacggcgttttggaattcgaagtctacctagaatacctccaa atagattcgagagtagtgaggaacagcccgctgttcagatgtcaacaaaagtgttgat ccaattctgcagaaaaagccaagaacttagatgcaatcaccacactgaccccaactac caatgcctctctctcaccagctcgaagccagaaccagtgctgcaggacatgactac ccatctaatctcgggtcttttaaggatctctccagtcacccctcgtgcacttcggcagatg (서열 번호: 37)	단일 펩티드 제거
IL-12 서브유닛 p35	p29459	Cgaatctgcagtggtctacccccgacccggcagttttccctgcctccatcatagccag aatctgctcagagcggtcagcaacatgctacagaaaggcccgccagaccttagagttttacc cttcacctctcgaggaaatgcacacgaagacatcaccaaagataagactagcaccgttg aagcctgtctccattggaacttcaaaaaatgaatctgtctgaattccagagagacatctt tatctaattggaagttgctcgcagtcggaacctcttcagatggccctgtgtctgag ttcaatctacgagatcttaagatgtatcaagtgaattcaaacgatgaacgcaaaactgtt gatgatcttaagagcgagataattttgagcagaacatgttagctgtatcgacgagctga tgaagcactcaactcaactcagagacagtcctcccgaaagtctccctggaggagcctg actctcaagacgaaaattagctatgcattctgcttcacgcattcagatagggccctga acaattgaccgtgtatgagctatctgaacgcttcg (서열 번호: 38)	단일 펩티드 제거
IL-12 서브유닛 p40	P29460	Atctgggagctcaaaaagatgtttatgtgtcgaactgactgtaccggacgcacca ggggagatgtgtgtgtgacctgcgacacccccgaagagacgggattacatggaactt ggaccagtcagtggaagtcctggctcgggaagacccctgactatccagtgaaaggat tcggagatgctggacaataatcatgcacaaaggcggggaagttttgagccattccctct gctgctgcataaaaaagagatgtatgttgagcactgatattctgaagacgagaaggaa ccaaagaacaaaacttttctcgggtgtgagccaaagattacagtggaagattcactgttg gtgttaaccacaatctctaccgatcttacttttcgtcaaatcaagtcgcgcagcagcg atccacagggcggtgacgtgcgcgtgccacactaagcgcggagagagtgccgggtg acaacaagggaatacagactcctgtgaagtgtcaagaagactctgcatgcccgtccgcag aggaatcattaccgatcgaaagtaagtgtgagctgttcacaaactgaagtataaaactac acttctcattttcataaaggacattatcaagcctgatctccaaagaacctccaacttaaac cactcaagaatagccgtcagtagaggtgtcctggagtagcccgatacttggtcaacgc cccactcataattctcctgacgttctgtgaggtgcaggggaagaaacgaagaggagaa gaagacaggggtctttacagataagacatctccactgtactctgcagaaaaatgcctcta tatcgtgcgagcccgagaccgctactattctagtgtgagcgaagtggtctagtgtacc ttgttcg (서열 번호: 39)	단일 펩티드 제거

표 4b - 내인성 단백질 (항-염증성 사이토카인)의 코돈 최적화 DNA 서열

명칭	유니 프로트	코돈 최적화 서열	주석
IL-4	P05112	Cacaagtgtatattactcagaataatcaagacctgaacagcctaaccgagcag aaaactctctgtacgaattgaccttaccgatatcttcgcagctagtaagaatacaactga aaaagagacgtttgtcgtccgccacagtctgaggcagttttatcacatcacgagaag acacccggtgccttgggcaactcccaacgtttcatcgccacaacagctgcatgatt ctgaagcgcgtgcagcgaatctctgggattagctgacctgaattcttccccgtgaag gagcgaacagagcactctggaagactctggaacgacttaagacaattatgagaga gaagtactccaaatgctcctct (서열 번호: 40)	단일 펩티드 제거
IL-10	P22301	Tcaccggacaggggtactcaatctgaaaatagttgacccattttcaggaaactgccta acatgctgagggacttacgcgatgcattttcgcgtgtaaaaacttttcagatgaaagac aactgataacctgttgcataaagagagcctgcttgaggatttcaaggcctatctggcgtg caggcgcgtctccgaatgattcaattctacctggaagggtgatgccccagccgagaaac caggaccagacatcaaggccacgtgaattctctgggggaatctgaaaacgctcag attgcactcagacggtgccacaggttttacctgtgaaaacaagagcaagccgttgag cagggtcaagaacgcttttaataagcttcaggaaggggatctataaggcaatgtccgagtt cgacatttcatttaattacattgaggttcatgacatgaagatccggaaac (서열 번호: 41)	단일 펩티드 제거
IL-13	P35225	Ttaacatgtctggcggttcgctcacctggaaccgttccccctcaaccgctctcagag aactgattgagagctcgtcaatatcaccagaaccaaaaagccccactctgcaatgaa gtatgtgtgtcttattactgactccggcatgtactgtccgactgagcttttgatca atgtgtccgggtgcagtgcaatgaaaagacgagcggatgctgagcgttttcccc cacaagggtgagcgtgtcagttttccagccttcacgtgcagatacaagatagaagtag cgagttcgtcaaggacgtgctgctgcatcttaaaaaactatttcgcgagggttagttcaat (서열 번호: 42)	단일 펩티드 제거
IL-18	Q14116	Tatttggcaaacctgaaaagtaagctgagcgtgattcgaatctaacgatcaggtgttattc atcgatcaaggcaacagaccactcttgaagatatgacagattcagactgtagggaatg ccccagaccattttattataagcatgtataaggactctcagccccgcgtatggcagta acgattagcgttaagtgcgagaagatttctacatttctgcgaaaacaaaatctctcttc aaagagatgaacctccgataatatcaagataccaagtcggacataatttttttcagag atccgtcccgagacagacaataagatgcaattcgaatccagcagttacgaggatattt ctgcttgtgagaaggaaactgactgttcaactgatctgaagaaaggagacagagcta ggggaccgatctatctgctcactgtgcagaacgaggac (서열 번호: 43)	단일 펩티드 제거

[0368] 표 5a - 내인성 단백질 (전-염증성 사이토카인 수용체)의 코돈 최적화 DNA 서열

명칭	유니 프로트	코돈 최적화 서열	주석
IFNAR1	P17181	aagaacctgaaatcccacagaaagtcgaggtggacatcatcgatgacaatttcattcctaag atggaaccgtgacgaigagtcctcggaatgtcacatttttttattatcagaagaccgg gatggacaactggattaagctgtccggttgcgaacataaccagtaccagtgttaactca gcagctcctcaactcaatgtatatgaggaatcaagctgaggtccggccggagaagggaaa acacaagctcctgtatgaagttgattcattactccatttcaaaagcgcaaataggaccgc cggaaagttcacctcgaggtgaaataaagcaattgtaatacacatatcgctggaccaa ggactctgtatgtggcttttagatggctgtcattcacgtacagcctgtgtatctggaagaa cagttctgggtggagggagaatgaaaacatttatgtgccaaaatctacaattgt cacccgaaacaacctattgctgaagtcgaagcgccactattgacgtcctggaagtcgg cgtgtactaccagtcattgtataaagacaacagtgaaaacgagctcccccgaggag aatattgagtttccgtgcagaatcagaattatgtgtgaagtgggactacacatagccaata tgacctccaggtcaatgctcatgcatttctgaaaagaaacccctgtaaccaccttaca atggaagcagattctgactgcgagaatgtcaagaccacacagtcgtgtttctcaaaacg tttccagaagcctctatctgtacgggtccaggtccgatggcaataatcctcatttgg gagcgaggaaattaaattgcactgaaatcgaagccttctactccctccgtatttaacat cagaggtctgtctgatagtcttcatttatcatcgggtctccaaagcagtcggaacactcc cgtgtatccaggattacccctcatctacgagatcatttctggaaaacaccttaacgccga acgaagattatagagaagaaactgacgtcactgtgcctaactgaaccattaaactgtct attgctgcaagctagggtccacacatgagtgaaaactgaacaaagtcagctgttcag cgacgcagtttggagaagcgaagccaggaatacttcaagatttgcctatctgtggca tttgtatcgtctgttcgactgccctttgtaatctacgcccaagggttttctccgtgtatta ttatgtttttccatccctgaagccatcatcgtcgattgacgagctactctctgagcaacctct taaaaacctgtgtgtccaccagtgaaagcagattgagaatctcttattcgaataattt caacaatgccacagtgaggagacgaatcagaccgacgaggaccataagaagtacag cagtcagacatcaggaattccgggaattacagcaatgaagatgaaagtgaatccaaact agcgaggagctccaacaggactttgtg (서열 번호: 44)	단일 펩티드 제거
IFNAR2	P48551	atcagctacgactccccgattacacgcaggtcctgtacctttaaactcctctacgtaact tcaggtccattctctctgggaactgaaaaccatagcattgtccgactcactataactgct gtataccataatgtctaaaccgaggtatcgaaggtgtggaagactgtcgaaacaccaca agatccttctgcgacctgacagatgagtgccatctaccatgaagcctacgtcacgtcct cgagggttcagcggtataaccacactttcagctgctacataacttttggttggccatcgat atgtcctttgaaccaccggagttcgagattgtcgtttcacaaaccacataatgtcatgtga aatttccttctattgtcgaggaaagactcagtttattgagcctcgtgattgaggagcagtc aggaggatcgtgaagaagcataagccgaaataaagggaatatgagggaacttcac ttacataatcgacaagctcatcccaacacgaattattgtgtcagtgatctcggagcactcg gatgagcaagccgtgatcaagctccacttaagtgactctcctccgagggccaggagt cagagagcgtgaatcggtgaagataggggatcattaccgtcttctcatcgactgtgtg ttgacttctattgttaccctgaagtgatcgatacatctgctgcgcaactctctccaaa agttctaaactttcacatttttgcctggccttcccaatcttctctctggaggcatgg acatggttgaggtatctatataaatcgaaaaaaaagtcgggactacaattacgatgacg aaagtgaactcagacacggaggccgaccaggacctctggaggggctatactatgcac	단일 펩티드 제거

[0369]

		ggccttaccgtgagaccttaggacagggcatctgctacaagcactgaaagccagctgattg accagagagcggaggaagcctgacttaccagaagtggatgagctgccgacaatg cctaaggactcccccaacagctcgaactgttgagcggccctgtgaaagcgcaaaagt cccttgcagatccgttccctgaagaagactatagcagtaccgaaggatccggcggtcgg ttacattcaacgtgatttaaatgtgtattttacgggttctggacgatgaggacagtgtatg ctggaggcggcccttatgctctctccatctggaggagatgtagaccccgaagatccag ataacgtgacgtctaatcacttctgcttccggggaagtactcagccaactttcttagtc cttctcagagggtcttatggtcagaagacgcaccaagcgatcagtcagacacaagtggagg cgacgtgagacctggggacgggtacattatgaga (서열 번호: 45)	
IFNGR1	P15260	gaaatgggactgccgacttgggacctagcagtgtcccactcccacacgtgaccatc gagtcttataatgaaatcctattgtttattgggaatatcagatcatgctcaggttcaggttc actgttgaagtgaataattacggagtgaagaactcagagtggatagaccttgataaacat atctcaccattactgcaatatttccgaccacgtggcgaccccgcaacagtttgtgggtca gagtgaaggtcgcgtggccgaagagagagtgcttatgccaaaagcgaagaattcggc gttttagagatggcagatcgggcccccaattagacattcgaagaagaaaaacaa attatgacgatatcttccatccctgtcttctgaacggcgacgaacaggaggtgattatg atcagagacaacgtgttacatcagggtatacaacgtttacgtgagatgaatgggtcaga gatccagtataagatcctcactcaaaaggagagacactgtgacgaattcagtgtcaactc gcatccagctgtcttctgctgaatagccagtactgctgtctcggagggtgtcttccaggt tggggagtcacaactgaaagtcgaagaggtttgtattaccatttttaacagctctatcagg ggctccctgtgataccagtgtgtggcgactgctgctgttcttactcagcctgtgttc atctcttctattataagaagatcaacctctgaaggagaaagcctacatactaccacagtcg cttatctcagctgtgctgctccgccaccctgagaactaagcccgaatcaaatatgtatccctg atcacaagctaccagccattttcattagagaagaagtcgtgtcggaggcctctgtcc agcaactgtgccaggtatgatacggaggacaatccgggtaaagttagacacaccggg agctgtccagcattacagaggtcgtcaccacagaggagaacataccgatgtgtgctgtg gaagtcacttcacacctattgagcgtgaactctgagctccctgtcttctaatcagagtgaacc ggggagtattgcaataaactcctaccactccgggaattgcagcgaagcgaccactggaga aatgggttgataccgatagttctgtgtgaatccactatcactgagcgattctgagttcc gccaacaacaaggcggaattaaacggagggaacaagagctcatcaccgtcatcagg ctccaaccagtttgggttacgacaagcctcatgttttggtgactgtctgtgagatcagg caaggagtcctcattgataccgacctacagaggattcgaagagtttagc (서열 번호: 46)	단일 펩티드 제거
IFNGR2	P38484	Gccccctgatctctctcacagctaccgccccacagcatcccaagataagactgaca atgccgagcaggtgcttagctggagcccgtggcactatcaacagtagagaccgtgg tgtaccaggtacagttcaagtacacagacagcaagtgtttaccgtgacattatgagcatt ggagtcaattgactcagatcaccgcaaccgagtgtagctttacagcagttcacccctccg cggattccctatggacttcaacgtcactctgcggcttcgtgagaaactggcgctcttattc cgctgggtgacaatgccttgggtccagcactatcggaacgtcaccgtaggggccctgaa aatatcgaagttaacccctggagaagggtcgtgataataagggtcagctctccgttgacatt gctgatacatccactgcttcttctgctactatgtcactactgggagaggcggtgattcaa caagtgaaggggcattcaggagcaacagtatcgtctcgacaacctgaacctctcgcg tctattgcctcgaagtgcaggtcgaactgctgtggaacaaaagtaattttccagttggcc acctgtctaataatctctgttatgagaccatggccgacgatctacggagttgcagcaggtc atcctcatttctgtggcacaatttccctgtctggttctggccgtcgtgtttttctcgttt gaaataccgcgcttgatcaatactgtttcatccccaccatcaataccattacagatcga	단일 펩티드 제거

[0370]

		agagtatcttaagatccaactcagccaatttagagcgctcgataaggacttagcccgagggacgatgtgtgggattccgtgtccatcatcagctttccgaaaaggagcaggaagatgttctgcaaaccttg (서열 번호: 47)	
TNFR1	P19438	ttgttaccatcttgccgaccgagagaaacgggatagtgtgtcccaagggaatatat acaccacagataaactctatctgtgactaagtgcataaaggacgtacctttataacga ctgccaggcccccgaagatactactgcagagagtcgagcttggagcttcaccgc ctcgagaatcacttgagacattcctgagttgtgcaagtgcaggaaggagatgggca ggttgagatctcatgtaccgttgatcgagacaccgtctgtgagtcgcaaaaatcagt atcgccattattgtccgaaaacctatttcagtggttttaactgttcttggcctgaacggaaca gtccacctgagttgccagaaaaacagaatacagtttgcactgccacgtgctttttctcc gcgagAACgaatgtgtgtctgttccaattgtaagaagtctctagaatgtacaaagctgtgtct gccccaaatcgagAACgtgaaaggactgaggaacgtgtacaaccgtgtgtgtgtctct ggatgtcttcttgggctctgcctctcagtcgttttattgggctaagtaccgtaccagc gttgaaatctaagttatactcaattgtctgtggaggtccaccctcgagaaggagagaa ctggaaggtactaccaccaaacctcgtctcacaacccctctctctacaccggctt actctacccctgggcttctcaccgtgcccagctcaacgttcaccagctcgagcacatac ccctggcgattgtcccaacttcgagcaccagggcggaagtggccccaccctaccagg tgtcatccaatacttgccaccgattagccagcgtatccgattcctaactttacagaagt ggaggattcggccccaaacccagagcctggacactgacgccccgccacgtgtatg ctgtgtgcgagaatgtaccgctctcagatggaaggaaattgtgagcgactggcctgtcc gatcacgagatcgacagactggagttgcaaatgtgtcgtgctccgggagggccagtac agcgtctgtctacatgagagggcgacacactcgagggagggcactctgaattgtgt ggagcgtgtctcagagataggactactcgatgtctgaaagacattgaaaggcgctctg cgccccagcagccctgctccggcaccatccctgctcaga (서열 번호: 48)	단일 펩티드 제거 막 결합 형태
TNFR2	P20333	ctgctgcccaggtgcttttacaccatagcacctgagcctggttccagtgtaggcttag gagtactacgatcaaacgctcagatgtgtgtctcgaagtgtgtccaggccagcacgaa aagtctttgtacaagacgtcagataccgtgtgcgacagctgcgaagatagcaccatatacc cagctgtggaattgggttcccgaatgtttgtctgtgctcccgctgctctagtaccaggtg gaaacacaggcctgcactcgggaacagaaccgtatttgtactgcaggcccgttggtact gcgcactgtccaaacaaggagggtgtgactgtgtcccctttggcgaagtgtcgtccagg cttcggtgtggcaagacctggaacagagacttcagacgtcgtttgtaagccctgcgcccctg gcacattctcaataccacctcatctaccgacatagcagaccccaccaaatatgcaacgtg gtggctatccctgggaacgctccatggagcgtgttgcaacttccacttctccactggtcta tggtctccggtgcccgtgcaattaccccacccggtgagcactcggagccaacacacagc caacaccggagccaagtaccgcccagtagcagctcctactcccatggcccactctcc accgctgagggatctaccgggatttgtctgctgtcgggctaactgtcggggtgacg gcgctcgattgtcattatcgagtgtaaatgcgtgattatgactcaggtgaaaaagaa gcctttatgctccagagagaagcgaaagtccccacctgcctgcagacaaggccagggg tacacaggggccgggaacagcaacatctgtgatcaccgccccctcttaagctcagcag cctggaatccagtgccagtgcactgtatcgccgcgaccacgcgaaccagccccagg ccctgggtgagagcatcagcgctggagaagcgcgctagcacaggcagttccgat tccagccctggaggcatggaacacaggtaaatgtcacctgcacgttaatgtgtgtcgtc ctcgaccacagctctcaattttcaaggcctcaagcactatggcgacactgatagc tctcctccgagtcaccgaaggacgagcaggtccatttagtaagaggaggtgtccctcc gaagtcagctggagacaccagaaccctgcttgggtctactgaagagaaccactccctt tgccgtgccagatcggaatgaagccgtcg (서열 번호: 49)	단일 펩티드 제거 막 결합 형태

[0371]

[illegible]

		aggaaagaggaattcgtgctttaaccctgaggaggagtagctgaaaacgagttggctacaa gttggtatattttacagagattcactgcaggagggaattgtcactgacgagacactctcattc atccagaaatctagagggttgcgtgtgctgagtcgaaattatgtgctccaaggcaccag gccttgctagaactgaagcgggcttgaacatggcctctgcgggaacatcaacgta attctgtgcagtacaaagcagtgaaaggagaccaaagttaaagagctgaacgagccaag acagtcctcactgtcatcaagtggaaagggtgaaaaatcaaatccacaaggagagattctg gaagcagcttcaagtcgctatcccgtgaagagtcccccgtcgttcctctcggacgag cagggcctgagctacagctctctcaagaatgc (서열 번호: 51)	
IL-6Ra	P08887	cttgaccacagcgtgtccggtcaggaggtgctaggggaagtgtgacctgctgccc ggcactccgtgacctgacatgtcctggagtgagcctgaggacaacgcaacagttcac tgggtgctacggaagcccgcctgctccatcttccaggtggccggatggggcgc cagactgtcttcagatcagtgagttacatgatacggtaattacagctgtacccgctgg aaggccgcagggcactgtgacctcctagtggatgttccacctgaggagccacagttgag ctgtcttgaaaaagtcctgtctaacgtcgtatgcgagtgggcccttagatcaactcctc cctaccaccaaaagcgggttctcctgtacgttaagttccaaaactcctgcccgaagatttca agagccatgtcagtatagccagagagtcagaagttctcatccagcttgagtcgccgag ggtagctatcctcttatattgtatgtgcgtcgcctgtctgtgggtctaaagtttagcaa gactcaaaacttttcagggtcgcggcatcctccaaccagacccccctccaattacagtg ccgcagttgcagaaacccctaggtgttgagcgtgacgtgacagatccccattctggaa ttcatcattctacagactgcgggttcgagctccgatacagggcgaacgtagcaagacattca ccagtggtatggtcaaaagacctgcagcaccactgtgtaatccatgacgttgagcgtct gcgcacagtggtccagctgcgggcacaagagggaattcggacagggatgaatgagtgat gtgtcctctgagctatgggacctcctgagaccgaatctcgtctccaccagccgaaaacga aggtctccaccctatgcaggtctgactactaataaggatgacataatctgttttagggac tccgaaatgctacatcactgcctgtacaggattccagtagtgccttaccacaccttttagt cgccggagggtctctgtgcgttcgggacgttgctctgtatagccattgtgctgcttcaaaa gacctgaaactgcgcgcttaaggagggaacaaacagcatgcacccccatattctctt gggcagctggtgcccgaacggccagaccaacacagtcctgtgctcttatatcccc cccgtgagcccccttagcctggcagtgacaataccagtagccataataggcccgacgcc cgagaccctcgtccccatagatatctcaaacacagattttttccccgg (서열 번호: 52)	단일 펩티드 제거 막 결합 형태
gp130	P40189	gaactcctggaccctgcgggtatattagccccgagtcctccgtgggtgcaactgcattctaa cttaccgcagttgtgtgctcaagaaaaagtgtatgattacttccatgttaacccaactac attgtgtgaaactaatcattttacgataccaaaggagcagtagcacattatcaacagaacc gcacatccgtcacattaccgatacgcctccttgaacattcagctgacatgataatcttaac attcgtgcaactggaacaaaacgtgtatggcatcaccatcatctctgacttctccagaaaa acccaaaaattgtcgtatcgtgaatgagggaacaaatgcctgtgaatgggacggg ggccgggagactacctcgagacgaactcacccttaagtcagagtgagcgacacataaa tttgccactgcgaagcaaaagagagataccccacttctgcaccgtcgactattcaactgt gtactctgaacattgaggtgtgtgtggggcggaggaatcccttggcaaggttactccg accacatcaactttgatccgtctacaagggtgaaccgaaccaccccacaacctgtccgtc attaattcagaggagctaatgtctatctcaagtttaactggagcaatccctccataaaggatg taattattctcaagtataacatccaatagggactaaagatcttcaacctgtcacagatccc accggaggacaccgcctctacaagggtcatcgttcaccgtgcaggtatcttaagccttaccg agtatgtgttcagaatccgatgcataaaggaggacggcaagggtattggagcgattggag cgaagaaactccggcattacctacgagacagcccttgaacacaccttcttctgtaca	단일 펩티드 제거

[0373]

		aaatcgatccttctcacactcagggtaccggaccgtgcagctgtgtggaagactttgcca ccattcgaggcaaatggaagatactgattatgaggtcacactgacccgtggaagatc acttcagaaactatacagtaaacgccacaaactgacagtcactcactaacgatagatatt tagcaaccctgactgtacgaaacctgtgtggaatactgacgccggtactgactatccct gcttggactttcaggtaccaccctgttatgactgaagcccttccctaaagataacatgc tatggctcgagtgagaccacaccaaagggaagcgtcaaaagtatatctcgtgtgtgtgt tctgagcgacaaggcccatgtattacagactggcaacaggagacgggacagttcatcg gacatactgcgcgcaacttagctgaaagtaaatgctacattacaccgtcacgccagctca cggcgacggccggctctccagagtcacaaaggcttacctaaaggacggccctccctc aaggggccaactgtgagaaacaaaaaggtagtgaagaatgaagccgtctgtgagtgga tcaactgccaagtgcacgtacagaacggtttcattcgcaactacacccattttacaggacgat cattgggaatgagacagcagtgaaactgtgtattcttccataccgaatacacgtcagcagtc tgacgtcggacacattgtacatgtcaggtgtgctgcatafacagacgaaggagggaagg atggccctgagttcacctttaccaccctaaagttcgtcaggccgagattgaagcaattgtg gtgccgtatgcctgtcctttctccttacgacactgctgggtgttcttttcttaataagcgg gacctcatcaagaaacacattggcctaattgtgccgaccccgcaaaagtcacatagccc agtcggagccctcatactcccccgtcataattttaatgcaaggatcagatgtacagcgac ggcaattttacagcgtgtccgtcgtcgaatagaagctaatagaagcccttctcgtgaa gacctgaactccttgactattcaaaaggagaaagatcaatcggaggggcactcctcag ggataggggggcagcagttgcatgtcctcctcctcctcagctccagcgatgagaa cgagagcagccagaactagtgtccactgttcagtagcagcactgtgttcacagtgctata gacatcaggtccgaggttcaggtgttcaggagtgatctaccagccgttctttagact cagaagaaacggccagaaacgtcagctgtgtggaccacgtggatggaggtgagtcgact ctgccggccagcaatactttaagcagaactgtttcagcatgaatccagccctgacatctct cactttgagcgaagcaaacaggtgtcaagcgtgaacgaagaggatttcgttcgcttaagc aacagatatctgaccacatctcacaatcctgcggaagtggacaatgaagatgtttcagga gttagtcggccgatgtttcggccctgacactgaggtgcaggtggaagattcgagacag tgggtatggaagccgctacagatgagggaatgccaaaagctacctcccaaacctgtgc ggcaggaggatattatgccacag (서열 번호: 53)	
IL-12-R β 1	P42701	tcagaaactagcgaatgtgtttccaggaccccccgtatccgacgccgattccggaagcg catccggaccacgtgacctgcggtgctatcgattctagcgataggtacgaatgctcatgg cagtagcagggggccactgctgggtgagtcacttcttaagatgctgtttaagttccggag gtgctgctatttcggccaggtgcagctactgactacagttttctgaccaggctggagtaag cgtgtttatacagtgacactgtgggtcgaatcctggccaggaaacaaacggagaagtcac cccaggtgacctgcaactgtataactcagtcataacagagcctcctgtgtgacattaa agtgtcgaactcggcgacagcttagaatggagtgaggagaccccgataaccaggttg cgagaggtgcagttccggcaccgaacacccctatctccttgaaactggcgattgtgt ccgcagacgacgataccgaggtgtctgtgtccctagagatgaatgtgcacagaggt ttcagctgaggaggcgtcagctcggcagccaaggcagttctgtgcaaatgtcctccccc gtctgtgttccctgaaatctccacagccgaggttcgattcagcgtggaacaactc ggcagagcgggagacggcgtgactcttaaggagcaaccaacgagctcgaactccca gaagggtgccaggccctggcacctggcaccgaggtgacctaccgttgcagttacatagc ttagttgccctgtaaaggccaaggtacacggacccctacctagggcaaatgccataccta agcgggtgctgcatacaacgtggcggtcatttctccaacagttcggacccggctgaatca gacctggcacatcccgagataccataccgaactgtgtgcgtgaatatcagcgtggg cacaatatgcactacgatgtattggccggcccgctcaatctatgacttactgcatcgaat	단일 펩티드 제거

[0374]

	ggcagcctgttgggcaagatgagagactgcgacatgcagccttactccccgaggac cctgatccagcaggtatgccacttattctggagccgcgagtcgggcatgggacag gagaagtgttactacatcaccatttgcgtcagctcatccagaaaagctgacctgtgtca accgttctgagcacataccacttcggggcaatgcgtccgtcagggcaccocacaccac gtgtcgtgaaaaaccactctctgacagtgtgagttgactggccccaagcctgtgtc cacatgtccgggtgctcaaggaaatattgttccctgtcagacgaggactccaacaa gtgtcgaacatcccgtacagccaacggagaccgaagtcacttctgtcgtactgagacc ggctgtggctacacagtcgaagtcgggcagatacagctgtacgggctgtatggagc cagccacaagggttcagcattgaggtacaggtctctgattgttatttttccagctgtg gcagttttctctatcctgtgtgtcggagtgttgggtatctggactgaatcgccgccca gacatctgtgccccactcccaaccccatgtgctcctcccatagaaatttctgggggt aaagagacatggcagtgatcaacctgtgacttcaggaggaggctagcctccaggaa gccctgttgggaaatgtcatggataaggcgagagaaacgaacctctgagaaagact gaacttcccggaggctcctgagctcgcactgcacagaaactgtcttagagagatggg ataggtgtaagctaaagt (서열 번호: 54)	
IL-12-Rp2	Q99665 aaaattgatgcgtgcaaacgcggcgtatgtgaccgtgaaaccgagccatgtatttctgtg gcagcaccgtgaacattaccctgcagcctgaaaccgcggcaggctgtcttattatagccg ccgcaacaactgattctgtataaattgatccgcattaaacttcatcatggccatagcctg aacagccaggtgaccgcctgcctggcaccaccctgtttgtgtgcaaacctggcgtgc attacagcgtatgaattcagatttgcggcgcgaaattttgtggcgtggcgccggaaaca gccgcagaacctgagctcattcagaaggcgaaacaggccaccgtggcgtgcacctggg aacggcgccgcgataccatctgtataccgaatataccctgcagctgagcgcccgaaaa acctgacctgcgcaaaacagtgcgaagatatttattgcgattatctgattttgcattaacct gacccggaaagccggaaagcaactttaccgcgaagtgaccgcgtggaacagcctg gcagcagcagcagcctgcggagcaccttacccttctgatatgtgtgcccgtgcgcc gtggatatctgcattaaattcagaaggcgagcgtgagccgtgcacctgtattggcggt atgaaggcctgtgtgtgtgacccgcctgcgtatcggccgagcaacagccgtgtgga acatgtgtgaacgtgaccaaaagcgaaggccgcatgtctgtggtatgaaaccgtttac cgaatatgaattcagatttagcagcaaacgtcatctgtataaaggcagctgagcgattgga gcgaaagcctgcgcgcgagaccccggaagaagaaccgaccggcatgctggtatgtgtg gtatatgaaacgccatattgattatagccggcagcagattagcctgtttggaaaacctgag cgtgagcgaaagcgcgcgcaaaattctgcattatcaggtgacctgcaggaaactgaccgg cggcgaagcgatgaccagaacattaccggccataccagctggaccaccgtgattccgcg caccggcaactggcggtggcggtgagcgcggaacagcaaggcagcagcctgcc gacccgcattaaactatgaacctgtgcgaagcgggcctgtgcccgcggcaggtgag cggaacagcgaaagcgatgataaactctgtgacctgagcggccgcgcaaaagtc cgagcgcggtgcaggaatattgtgtgaatgcgcgaactcatccggcgcgataacc caggtgccgtgaactgctgcgcagccgccgtataacgtgagcgcgctgattagcgaa aacattaaaagctatatgtctatgaattcgcgtgtatgcgtgagcgcgatcagggcg ctgcagcagcattctggcaacagcaacataaagcgccgtgagcgcccgcatattaa cgcgattaccgaagaaaaagcgagcattctgattagctggaacagcattccgtgcaggaa cagatgggctgcctgtgcattatcgattattgaaagaaacgcgatagcaacagccagc cgagctgtgcgaattcgtatcgctgagcgagcaacagccatccgattaacagcctgca gccgcgcgtgacctatgtgtgtgatgaccgcgtgaccgcggcgggcgaaagcagcc atggcaacgaacgcgaattttgcctgcaggcgaaagcgaaactggtgctgtgtgctgc cgaacatttcatttcgattattatgtggcgatttttagcaccattatttcagcagaaggtt	단일 펩티드 제거

[0375]

	ttgtgctgtggcgctgcgccgcagtggtgcagccgcgaattccggtccggcga acagcacctgcgcgaataatccgattgcggaagaaaaaacccagctgccgtggtatc gcctgctgattgattgcccgaacccggaagatccggaaccgtgtgtgattagcgaagtgt gcatcaggtgacccgggtgttgcctatcccggtgcagcaactggccgagcgcaaaa aggcattcagggccatcagcgagcgaaaaagatatgatcatagcgcgagcagcccg cccgccgcgcgcgtgcagcggaagcccgagctgtgtgtatctgtataaagtgtg gaaagccgcgcagcgtatccgaacggaaaaaccggcggtgccgtgagccgtgctgc cggcgggcgtatccgacccatgatgctatctgcggagcaacattgatgtctgccgag ccataaagccgcgtgcggatagcctggaagaaactggaaccgcagcatattagcctgag cgttttccgagcagcagcctgcacccgtgacctttagctgcgcgataaactgacctg atcagctgaaatcgctgcgatagcctgatgtg (서열 번호: 55)	
--	--	--

[0376]

[0377] 표 5b - 내인성 단백질 (항-염증성 사이토카인 수용체)의 코돈 최적화 DNA 서열

명칭	유니 프로트	코돈 최적화 서열	주석
IL-4Rα	P24394	atgaaagtgtctgcaggaaaccgacctgctgtgagcgattatatgagcattagcacctgcgaat ggaaaatgaacggcccgaccgaactgcagcaccgaactcgccctgtctatcagctggtgtt ttctgtgagcgaagcgcatacctgattccggaaaacaacggcgcgcgggctgctgtgtg ccatctgtctggtgatgtgtgtgagcgcggataataccctggaatctgtggcgggc cagcagctgtgtgaaagcagctttaaccggcgaacatgtgaaaccgcgcgcgc gggcaacctgacctgcataccaacgtgagcgataccctgtctgctgacctggagcaacc gtatccgcgggataactatctgtataaccatctgacctatgggtggaacatttggagcga cgaatccggcggatttgcatttataacgtgacctatctggaaccgagcctgcgcatctgg cgagcaccctgaaaagcggcattagctatcgcgcgccgtgcgcgctggcgccagtgct tataacaccacctggagcgaatggagcccgagcaccgaatggcataacagctatcgcaa ccgtttgaaacgcatctgtctggcggtgagcgtgagctgattgtgattctggcggtgtg cctgtgtgtatgtgagcattacaaaataaaaaagaatgtggatcagattccgaacc cggcgcgacggccgctgtgtggcgattattatcaggatgcgacggcgagccagtgaggaa aacgcagccgcggccaggaaccgcggaatgccgattggaaaactgcctgacca aactgctccgtcttttgaacataacatgaacgcgcatgaagatccgataaagcggc gaaaagaatgccgtttcagggcagcggcaaaagcgcgtgtgcccgggtgaaattagca aaaccgtgctgtgcccgaagcattagcgtgtgtgctgctggaactgtttgaagcggc gtgtgaatgcgaagaaagaagaagatggaaagaagaaagcagcttttgcgcgagc ccgaaagcagccgcgatgtttcaggaagcgcgaaagcattgtgcccgcctgac cgaagccctgttttggatctgtgagcgaagaaagcggcgttttccagcaggtatg ggcgaagcgtcctgtgctgcccggagcggcagccagcgcgcatacgccgtggatg aattccgagcggcgcccgaagaaagcggccgctggcgcaagaaacagccgctgca tttgaaccgagccgcccggcggagcccgaccagagcccgataacctgacctgacc gaaaccccgctgtgtattcgggcaacccggcgtatcgagcttagcaacagccgtgagc cagagcccggtcccgcgcgaactggccggatccgctgctgagcgcocatctggaaga agtgaaccggaatgccgtgctgcccagctgagcgaaccgaccaccgtgcccag ccggaaccggaacctgggaacagattctgcccgaacgtgctgagcatggcgcgcc ggcggcgccgggtgagcgcggccgaccagcgctatcaggaatttgcgtggtggaac aggcgcgccacccagggcggcggtgtgtggcctggggccggcggaagcggc tataaagcgttttagcagcctgctgagcgagcggcggtgagccgaaaatgcggcttt ggcgcgagcagcggcgaagaaagctataaacgtttcaggtatctgattccgggctgccc ggcgatccggcgccgggtgcccgtgctgtttacctttggcctggaatgcgaaccggc cgagcccgagagcagccatctgcccagcagcagcccggaacatctggcctggaac cggcggaagaaagtgaagatatccgaaaccggcgtgcccaggaacagggcagccga tccgctgtgtgtagcctggcagcggcattgtgtatagcgcgctgacctgcatctgtg ggccatctgaaacagtgccatgcccaggaagatggcgccagaccccggtgatggcga gcccgtgctgcggtgctgctgagcagcagcagcccgccaccaccccgctgccc ggcgcgatccggagccggcggtgcccgtgagcgaagcgaagcgtgcccggcgagc ctggcgccgagcggcattagcgaagaaagcaaaagcagcagcagctttcatccggcgcc gggcaacgcgagagcagcagccagcccgaaaattgtgaacttggagcgtggggc cgacctatgctgctgagc (서열 번호: 56)	단일 펩티드 제거. 막 결합 형태

[0378]

IL-2R _{yc}	P31785	Ctgaacacaacaattctcacccctaacggcaacgaagacactaccgcagatttttctcac tactatgccactgattcccttccgtgtcgaacctgccgtgccagaagtgcaagtcttcgtc tttaattgtgagtatatgaattgtacatgaattctagcagcgaaccgcagccaacatttga cattgcactactgtgtataaaaactcagataacgacaaagtgcagaagtgtccactacttatt tagcgaaggaaataacctctgtgtccagctgcagaagaaggagatccatctgtaccagac cttcgtcgtcagctccaggaatccacgggaaccacgccggcaagctaccaaatgctaaa gctcaaaaatctcgttatccatgggcacctggaattgacacttcataagctgtcggaaac ccagctggagctcaattggaacaaccgtttctcaaccattgtctggagcacctgtgtcagt acagaaccgactggaccatagttggacggagcagagtgtcgtattatagacacaaattctc actaccctcagtgagcggcagaagaaggtacacatttagagtaaggagtcgttcaatccc ctgtcgggtccgcccaactgagtgagtggtctcctcattcactgggcagcgaaca cgtccaaggagaaccctttctgtgtcgtgaagctgtgtgattcagtaggctctatggg attaatcatcagctcctgtgtgtctattttgtgtgagcgaacaatgccagatcccact ctcaaaaatctggaagacctgtgacggagtatcacggcaactcagcgtgtgtctgtgcgt ctctaaagtgcttgcggagagcctgcagcctgattacagtgagcgttatgcctgtgtgagc agataccacctaaggagagccctgtgtgaaggaccggggcatcccctgtaatcaac actaccatactgggccccccctgtctatacctaagcctgaaact (서열 번호: 57)	단일 펩티드 제거
IL-13R _{α1}	P78552	ggcgccggcgcgcgccgaccgaaaccagccggcggtgaccaacctgagcgtg agcgtggaaaacctgtgcaccgtgatttgacctggaaccgccggaggcgcgagcag caactgcagcctgtgtattttagccattttggcgataaacaggataaaaaattgcggcgga aaccgccgagcattgaagtgcgctgaacgaacgatttcctgcaggtggcgagcca gtgcagcaccacgaagcgaaaaaccgagcattctgtggaaaaatgcattagcccggc ggaaaggcgatccgaaaggcgcggtgaccgaactgcagtgatttgcataacctgagcta tatgaatgcagctgctgccggccgcaacaccagcccggataccaactataccctgtat tattgcatcgcagcctggaaaaaattcatcgtgcgaaaacatttttcggaaggccagtat tttgctgcagcttgcacaaagtgaagatagcagcttgaacagcatagcgtgca gattatggtgaaagataacgcggcgaattaaaccgagctttaacattgtccgctgacca gcccggtgaaaccggatccgccgatatataaaacctgagcttccataacgatgatctgtat gtgcagtggaagaaaccgcagaactttattagccgctgcctgtttatgaagtggaaagtga caacagccagaccgaaaccataacgtgttttatgtgcaggaagcgaatgcgaaacc ggaattggaacgcaacgtggaacaccagctgctttatggtgccggcgctgctccggtat acctgaacaccgtgcgcatcgcgtgaaaccaacaaactgtgctatgaagatgataaact gtgagcaactggagccggaatgagcattgcaaaaaacgcaacagcaccctgtatat taccatgctgctgattgtccggtgattgtgctggcgccgattattgtgctgctgtatctg aaacgctgaaaattatttttccgccgattccggatccggaattttaagaaatggt tggcgtatcagaacgatgataccctgcattggaaaaatatgatatgaaaaacagacca aagaagaaccgatagcgtggtgctgattgaaacctgaaaaagcgagccag (서열 번호: 58)	단일 펩티드 제거
IL-10R1	Q13651	catgggaccgagctcccagctcctcctctgtttggttcgaagccgaattcttaccatattct gcactggactcctatccaaatcaatcagaatcaacatgttacgaggtggcactgctgaggt acggaatcagctctggaatagcatttcaactgtagccaaacctgtcttacgatcttaccg ctgtgacgtggacctgtatcatagcaacggctaccgtgccagggttagggcagttgatgg cagcagacactccaattggacagttacgaatcccgaattcagctgcagcaggtgacttta ctgtcggaggtttaacctgaaattcacaacgggttcattgggaagatccagctcccc ggccaaaaatggcccagccaacgacacatacgagagtatatatttctatttagagagtatg	단일 펩티드 제거

[0379]

		agatcgcaatccgcaaggctcctgggaatttcacatttactcataaggaaggtaaaacacgag aacttcctctgctcacctccggcgaaagtggggagttctgctgacaggtgaagccctcgggt gcttcacgctccaataaaagcatgtggagcaaaagaatgtatttctgactcggcagt actttaccgtgactaacgtaatacatattttgcttcgctcctgctgctgctgctgctgct attgctcggccttcaactttatgtcggaggaggaaagctccgctcgtgctgttttta agaaaccgtctccttcatttttatcagccagcgccttcacccgaaacacagagatactattc accccttgacgaaagccttcctaaagtgtcccccagctaaaaacctcgaactgca cgggtccaccgatagcgggtttgtagcaccaaaccatcttcaaaccgagggagcccca gttctgctcctgacccacaccacagcgtgacagaacgttggaaacagagagcccca gtcctggggattcctgttcgagcgtctagtaatgtagcagatagcgggattgctcag gagccgagcctgtcaccccaaccggtccgacctggagcagcaagtaggatctaactcc cggcgagcagatgactcggcatagacctgtacagaattcggagccggcggggtga cacacagggcgctccgctctggccaccattcccaccagagccgaggtccctggcg aggaggaccctgcagccgtcgttttaaggctatctgcgtcacacagatgtgctgaaga gaaagtactaagacgggatgtctgaaggagaaatccgcttacagacgagttggacca aagttcggcagatgctagtggatgagcgggactacatctcccgcattagcaaaaggct acctgaagcaggatccactagaatgacactggcctcatctgcccctacaggacagt ggaaccagccaacgaaaggtgtcctgctcgtttaagctctgcagtacgtgggtatc tcagattggagttttcacacgacctcgcctcctgctgctgcctcctcgtgagctc ttaaggagtttcaatgctgctcgtcactcgtcctcctcatcagtagcttacagagcagcga (서열 번호: 59)	
IL-10R2	Q08334	Atggtaccaccactgaaatgtgagatgaactgtgaattttaagaacatttcagtg gaaagtcccgcttttctaagggaacacgtaccttcacagcccaatacttactaccgaatc ttccaaagacaagtgcacgaataccactttaactgaatgcacttcaagcctgtctaagtatg gcgatcactacgtcgggttcgtccgagtttgcgacgagcactcgtgctgggtgaatata accttctgcccgtcgtatgatactataattggccaccaggtatgcaagttgaagtgttgca gattcgtgcacatgaggtttctgccccaaaatcgagaaacgagtagacgtgacgtgacga tgaagaatgtctacaactcttgacataatgttcagtattgaaaaacggaaccgacgag aagttcagatcactccgcatgtatgtttcgaagtctgagaaacctcgagccttggaacact tactgtgtccaaagtgcgcgctttctccctgaccggaacaaggcagagaggtgtgagaac cggtgtgtgagcagaccaccacgacgagacagtaccagctgcatgtgtatgtatgtatcc ttatggctccgtgttcaggtttgtctagctttgtggctgttttgccttctatgtgctctat aaaaagaccaaatagcgttttcacctagaacagccttcacagcacctcaaggagttcct ggggcatcctcatcaatacactgctgttcttctcctccctgagtgacgaaaacgagtg gtttgataaactgtccgtgattgcagaagacagtgagtcggcaaacagaatccagagat agttgcagcctgggtacgctcccgacaggggcccccagagc (서열 번호: 60)	단일 펩티드 제거
IL-18Rα	Q13478	gccgagagctgactagccggcccatataactgtgtcgaaggaggagccattctatctga aacattgttctgctccctgcccatagaattgaaacacaaacgaagagctggtacaaatcta gtgggtctcaagagcagctcgaattgaacccaagatcatctagtaggacgcctcgtcatga ctgcgttctagagtttggccgggtgaaataaatgacaccgcatcttacttctccagatgaag aattacaccagaaatggaagctgaacgtgatacagacaaacagcactcatgcttcacag aacgtcaggtgacctcgaatactgtggaagtgaagaattcttccagattacatgcgagaac agttactatcaaacgctagtgaatagcacgagcgtgtacaaaaactgtaagaacttctgctg gagaaacaataaaaaccctactatcaaaaaaatgcagaattcgaagatcagggctattaca gttggtgcattttctccaccacaatgtaagctattcaatatcacaagacgttcaacatcacc attgtgagagatcgtccaacatagtacctgtttattggctcctaaactaacacgtggca	단일 펩티드 제거

[0380]

		gtggagctggggaaaacgtgagactcaattgctcagccttgcgaacgaagagatgta ttattggatgtttgggaaagaaatggaagtaccggaacattcacgaagagaaggagat gcgaatcatgacaccagagggaatggcacgcgagtaaggtcctcagaattgaaatatt ggcgaatcaaatctcaacgtcctctataactgtaccgtagcatccacagcgccactgatac taagtcctttatcttgcgtgaaggccgataatggctgacatcccgccacgtattcacacg gggaatgatcattgctgttctgacctggtgcagtagtctgtttgttactgtatgtattcta ccgcgtgacttagttctgtttataggcacctgaccggaagagacgaacccctacagatg gcaagacttatgacgcgttcgtgctgtatcttaagaatgccgcccagaaatggagagga gcacacgtttgctgtcgaattctcccagagtcctggagaagcattttgttacaaagctgtg catcttcgaagagagctgcgtcccggtgcgcgctgctgcagagatacattccctgac ggagaagtcgccgaggttgatcatagtcctcctcaagcttcatgagcaatgaggtgcgta cgaactgagagcgagactgcatgagccttagtgcgagaggaagattattttgacg agtttacacctgtgactgactttaccttcctcctcagtcactgaaactccttaagtctcacagg gtactgaagtggaaagctgataaatcctctctataatagccgttttggaaacattgt acctgatgccagccaaaacgtcaagcctggacgcatgagccggaagttctccagttct gagcgagtc (서열 번호: 61)	
IL-18Rβ	O95256	tttaatatctcggatgcagtagcaagaattgctctggacatactctactaggagcgaggaa gagttcgtgcttttgcgattaccagaaccagaaatccattttgtcacagaatcgtct ttctctaagcagggtccgaacacgtgcccttcattggctcaacgaccttagtgacgttca atgtaccagcaaccaagcaatggcaccctctggaagacatacgaagagttaccacca tatattcaggataaatgcacgctacatttctgaccagcgctcaacacagtgatcttat atatgtagccctaaagatgataaatccctacgacgtgctgttgcgtcaagatgattctc gaggtgaaagcccgagaccgaatgctctatgtgagctccgctctcacaacagaccttc tctgggtgcgaccggcagataaagctgccatcgtctcttgcagagtgatgcgagag ccctgctgtgacatgatacaaaaacggaaagctactgtcagtgagcgctcaaacgtatt gtatgagcgaagctctacgactatcaccagcgacctacgtgtgcgattatacacagtctga tacggtctccagttgactgtgcggccgtggtgcaggtacgacctcgtggggacac aaaactgaagcccgacatcctgtatccagttgaggacaccctggaggtggagctcgggaa gcccctgactatcctgtaaaagcaagattgcttcgagcgagatttaacctgttatcaag tggatatataagatagcgtctcgtgagggtatcagtcctgaagccaaatccatcaa atcaactctgaagatgaatcattgagcgaatatattcttgagaaggttaccagcgca tctccgccgcaattgtctgtcctgcgaacacgcatagcgaatactactcagagcggtca gctgaaagagaagcgtggtgtcgtctgtgtgtacatcctgctcgaacaattgtacactcgt agccgtgttgccgctcagccctgctctacagcgattggaatcgtgttgcctttacag gacatacagagcaagagaccagactctggcgacaaaaaggatttcgatgcattcgttagc tatgctaaatggtcttcttcttagcgaagctacatcctcctgagcgaggaaacttagcct tatcactgtttcagatgtgttagaaaataaatgctatagcctgtgttgcgtgagcgga cgttgaccaggggggtgtatgctgaagacatcgtcagcatcatcaagcggtccaggag gggaatatattatataagccctaactacgtcaacggtccatcgatttcgaactgcaggtcga gtgaacttgccgtcgtgaccagacgtcaagctgattctcatcaagttctgctatttcaag agcccaggtctcttcctacgtcaagaaaggcgtgaggtcctgcccagcgtgacatg gcgagagactaaagtctgtgccggaattccagattctggcgaagatgcgtatcatatgc ccgttaaaaattccaaagggtttacttgaaccagctgcgattaccagtcggatcttcagtg gaaagggtgtctagaaccgagaccaccgggaagatccagtcacccaagaatgg (서열 번호: 62)	단일 펩티드 제거

[0381]

표 6 - 조작된 단백질 (사이토카인)의 아미노산 서열

[0383]

[0384]

[0385] 표 7 - 조작된 단백질 (사이토카인)의 코돈 최적화 DNA 서열

명칭	코돈 최적화 서열	주석
scIFN- γ	Caggatccctacgtgaagaagccgagaaacttaagaatatttcaacgcagccattcagacgtcgtcgtataatggaacacttttttggcattctgaaaaattggaaggaaatcggaccgaaaaattatgcagagccagatagatcttttatttcaagttatataaaactcaaaagacgatcgtctatccaaaaagtgaggacatatcaaggagacatgaatgtgaagttctcaacagcaataaaaaagaacgggatgaacttgaaaaagctcaccaattactcagtcactgatcgaacgtgcagagaaaagcgattcatgactaatccaagtgtatgctgagctcgagcccaacgtgagcggagagtttggaaaggaagccgagaatctgaagaagtattcaacgctggctactctgacgtggcagataacggcacgctgttctgggacgtctgaagaattggaagaagaggtccgacaggaagattatgcaatccagatcgtcagtttctactttaagctttcaagaatttcaagacgatcagagtatccagaagctctgcgagaccataaaagaagacatgaatgtaaagtttttaattcaaaaaaagaagcgtgacgatttcgaaaaactcaccactactcgttcacagatctgaacgttcagagaaaagccattcagaggttgatccaagttatggccgagctctctcgtcagctaaagacaggtgaaggaacggagccagatgctgttcgcggg (서열 번호: 71)	단일 시술; Randal et al 2000
cpIL-1 β (89/88)	Aactacccccaaaaagatggagaagcgggtttgttttaacagattgagatcaacaataagctggaattcgaagctgcgcagttcccaactcgttatattagcacatcgcaagcagaaaaatagcccgtgttcctcggcgaaaccaaagccggcagatatacacagactttacgatgcagttcgtctatctggtggtggtggaagcgccgggggagacagtgaggagggcggtccgcccagtgaggtccctgaacttaccttaagagactcacagcaaaagtcctggtcatgctgcccctacgaactgaaagcccttcacctgcaggggcaagataggagcagcagtggttttcagcatgagttttgacagggcggaagagagtaatacaagataacctgtgctctaggaactcaaggaagaaattgtatctcagctgcgtcctgaaggacgataaactactcttcagttggaagtcctcgatccgaaa (서열 번호: 72)	원순열
scIL-12	atctgggagctcaaaaagatgtttatgtggtcgaacttactggtaccggagcaccaggggagatggtggtttgacctgcgacccccgaaggagacgggattacatggaacttggaccagtcagtgaaagtcctgggctcgggaaagacctgactatcaggtgaaggagttcggagatgctggacaatatacatgccacaaggccgggaaagttttgagccattccctcgtgctgcataaaaaagagatggtatttggagcactgataattctgaaagaccagaaggaaaccaaagaacaaacttttctgcgtgtgagggccaagaattacagtggaagttcacctgttggtggttaaccacaatctctaccgatcttacctttccgtcaaatcaagtcgcgcagcagcgtaccagggcggtgacgtgcgcgtcaccacactaagcgcgagagagtgccgggtgacaacaagggaatacagatctcgttggtgtaagaagactctgcatgccctgccagaggaatcattaccgatacgaagtaatggtggtggttcacaaactgaagtatgaaactacacttctcattttcataaggacattatcaagcctgactccaaagaacctccaacttaaacactcaagaatagccgtcaggtagaggtgtcctggagtagccccgatactggtcaacgcccactcatatttccctgacgttctgtgagagtgacaggggaaatccaaaggagagaaagagacagggctttacagataagacatctgccactgtcatctgcagaaaataagccttatatccgtgcgagccagggaccgctactattctagtagctgagcgagtggtgtagtgaatctgttcgggctcaaccagcgatccgggaaacccggttctgaggggagtagaaggacgaaatctgcagtggtctacccccgaccgggcatgtttccctgcctccatcatagccagaatctgctcagagcggtcagcaacatgctacagaaggccgcccagaccttagagttttaccttcacctctgagggaatcgatcacgaagacatcaccaagataagactagcaccgttgaaagcctgtctccattggaacttacaataaataatctgtgtgaattccagagagacatctttatcataatggaagttgctcgccagtcgaaaaacttcctatgagtcgacctgtctgagttcaatctacgaggtatctaagatgtaattcaaacgatgaacgcaaaactgttgatggtcctaaggagcagatatttttgatcagaacatgttagctgtatcgacgagctgatgcaagcactcaactcaagacagtcctcccgaaagtcctcctggaggacctgacttaca	단일 시술; p40. 링커- p35, Lee et al 2001

[0386]

	agacgaaattaaagctatgctctcctcagcattcaggtacggccgtaacaattaccgtgtagt agctatctgaacgttcg (서열 번호: 73)	
cpIL-4 (38-37)	Aatacactgagaaagagactttttagggctgccacagctcgcgcagttctatagtcaccatgaga aagacaccagatgtctggggcaacgcctcagcaattccatagacacaagcagttaatccgattctgaa ggcgttctgctgaacttctgggactagccgcctgaactatgccccgtgaaagagcgaatcagtc cactcttgagaaacttctgaaagcctcaagacattatgcgcgaaagtagcagaagtcagctctgac ggaaacggtgggcacaggtgtagattacgctccaagaaatcatcaagactgaaactccctgaccgag cagaaaaactttgactgagttgacagtgaccgacatattcggcctagcaaa (서열 번호: 74)	원순열; Kreitman et al 1994
mIL-10	Tcgcctggccaggggaacgcagagtgaaaatagctgtaccactttccggcaactccaatattgctc agagatctcgggagtcatttccgggtgaagacattttcgaatgaaggtatgagacaacttct gttgaaggagtcactcttagaggacttcaaggatacctgggggtccaaagcctgtctgagatgattcag tctacctgaaggagtaattgccacagccgaaaaccaggaccctgataaaaagctcatgtcaatattt aggcgagaaatcgaaaactctcaggtcgcgtctgcaagatgccaccgcttctgccccgtgagaacgg ggagggtctgtggcaaaagcaagctgtgagcaagttaaaaatgattcaacaacttcaggagga agggtattataaggcagtgctcgaattgacatctttattaattacatcgaagcctatatgaccatgaagatc aggaaac (서열 번호: 75)	단량체 형태; Josephson et al 2000
cpIL-10 (58/57)	Ggttacttgggtgtcaggtctgagtgaaatgattcagttctatctgaagggttatgcctcaggcga gaaccaagagcagacatcaaggccatgtgaactctctcggggagaaactgaaaacactgcgactgc gttgaaggagttccacaggttctacctgcgaaaataaaagcagccctgcagcaagtgaaaac gcattcaataaactccagaaaagggaatttaacagccatgtccgagttgatactttataactatattg aggcttcatgaccatgaagatccgcaatggtgtgtggaagcgccgggggagggcagtgaggag gcgggtctctccctggccagggaactcagtcgaaaatagctgcacacatttccagggaattctccca acatgttgagagatctgaggagcgccttctctcgggtgaaaacttttccaatgaagaccagctggac aactctcttgaaaggaggttactagagattcaag (서열 번호: 76)	원순열
tdIL-10	Tctcgggacaggggaacccagagcgaaaactcgtcactcatttctcggcaactccccaatatgctg cgaagactcgcgcagcatttctcaagggtgaagacgttctccagatgaaggatcaactggacaacttatt gctgaaggaaatctctgctcagggattcaaaagatacctgggatgtcagggactgagcgagatgatcaa ttttacctgagggaggtcatcctcaggtcgaagatcaggtatcctgacatcaaggccaccgtgaacagtc ttggagagaatcttaagacccttagctgagacttagacggtgtcaccgcttctgccccgtgaaaataaat caaaagcgtggaacaggttaagacgcttttaataagctcaggaagggcattataaagctatgag tgaatttgacatttcaataatatacagggcctatatgacaatgaatgaagaaacgggggagcgaggga gcgggggagcgcgctcagcggtgggggtcctctccaggtcaaggaaacacaaatcgaagactcgtg cacacactccccggcaatctacaaacatgctcagagatcagggagcgcgttcagtcgagtgaaaact ttctccagatgaagatcagctgacaaatctctgctgaagaaagcttgccttgaagattttaaagpctat ctgggtgtcagggcttatcggagatgatccagttttctgaggaagttatgcctcagggcagaaaacca agacccccgatacaaggctcatgtgaattccctcgggaaaacttaagacctacgcctgctctcaga cggtgtatcgggttttttccatgcgagaataagtcgaagccgtagagcaggtcaagaatgcctcaataa gctccaggaaggggpatatacaaaagcaatgagcgaattgacattttcatcaactacatagaggcctac atgaccatgaagatccgggaac (서열 번호: 77)	탠덤 이량체
cpIL-13 (75/74)	Gtagcgcggccagtttagcagcctgcagtcgcgcgataccaaaattgaagtggcgcagtttggaaa gatctgctgctgcatctgaaaaaactgttttcgaaaggccgtttaacggaggagtgatctctacctg ctggggcgcttttgcgagccgggcccgtgcccgcgagcaccgcgtcgcgaaactgattgaagaa ctggtgaacattaccagaaaccagaaaagcgcgtgtgcaacgcagcagtggtgtgagcattaacctg accgcggcagtgattatgcgcgcgtggaagcctgattacgtgagcggctgcagcgcgattgaaaa aaccagcgcagtcgtagcggttttggccgcataaa (서열 번호: 78)	원순열

표 8 - 링커 및 신호 펩티드의 서열

명칭	아미노산 서열	코돈 최적화
(G4S) ₃ 링커	GGGGSGGGSGGGGS (서열 번호: 171)	Ggtgtgtgtgtgaagcggcgggggagggcagtgaggggagggcgg gtcc (서열 번호: 79)
위트로 우 링커	GSTSGSGKPGSGEGSTKG (서열 번호: 172)	Ggctcaaccagcgatccggaaaccgggttctgagcggggg agtacaaaggga (서열 번호: 80)
링커 26	SGGGSGGGSGGGSGGGSGGG SLQ (서열 번호: 173)	Tctggagcgggaagcgggggtgagcgcagcggcgggaggg atcaggtggcgggggtccgggggagggaagtctgcag (서열 번호: 81)
CD8a 신호 펩티드	MALPVTALLPLALLHAARP (서열 번호: 174)	ATGGCCTTGCTGTGACCGCATTACTGCT TCCACTCGCCCTGCTCCTGCACGCTGCG AGACCC (서열 번호: 82)

표 9 - 전체 융합 단백질 (대표적 신호 펩티드 (CD8a) 및 유연한 링커 (링커 26)로 디자인된 모든 작제물)의 아미노산 서열

사이토카인	수용체	아미노산 서열
IFN-α2	IFNAR1	MALPVTALLPLALLHAARPCDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRKIS LFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAEITPVLHEMIQIFNLFSTKDS AAWDETLDDKFTYELYQQLNDLEACVIQGVGVTEITPLMKEDSILAV RKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKES GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQKNLKSQKVEVDIIDDNFILR WNRSDSVGNVTFSDYQKTGMDNWIKLSGCQNTSTKCNFSSLK LNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDK AIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENTYSRHK IYKLSPEPTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCITTVENELPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMITFQVQWLHAFKRNPGNHLKWKQ IPDCENVKTTQCVPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSSEEIKFDT EIQAFLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIFWEN TSNAERKIIKKTDVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTSKIWLIVGICIAFALPFVYAAKVFLRCINYYVFFPS LKPSSSIDYFSEQPLKNLLSTSEEQIEKCFIENISTATVEETNQTD EDHKYSSQTSQDSGNYSNEDESESKTSEELQQDFV (서열 번호: 83)
IFN-α2	IFNAR2	MALPVTALLPLALLHAARPCDLPQTHSLGSRRTLMMLAQMRKIS LFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAEITPVLHEMIQIFNLFSTKDS AAWDETLDDKFTYELYQQLNDLEACVIQGVGVTEITPLMKEDSILAV RKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKES GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQISYDSPDYTDESCTFKISLRN FRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTRSFCD LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEI VGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGN MSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQES ESAESAIGIGIITVFLIALVLTSTIVTLKWIGYICLRNSLPKVLNFHNF LAWPPFNLPPEAMDMVEVTYNRKKKVVWDYNYDDESDSDTEAAP RTSGGGYTMHGLTVRPLGQASATSTESQLIDPESEEEEDLPEVDVEL PTMPKDSPOQLELLSGPCERRKSPLQDPFPEEDYSSTEGSGGRITFN VDLNSVFLRVLDDESDDDLEAPLMLSSHLEEMVDPEDPDNVQSNH LLASGEGTQPTFPSPSSEGLWSEDAPSDQSDTSESVDLGDGYIMR (서열 번호: 84)
IFN-β	IFNAR1	MALPVTALLPLALLHAARPMYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQL NGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQFQKEDAALTYEMLQNIFAIFR QDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLM SSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNIFYFINRLTGYL RNSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQKNLKSQKVEVDIIDDNFILR WNRSDSVGNVTFSDYQKTGMDNWIKLSGCQNTSTKCNFSSLK LNVYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDK AIVIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENTYSRHK IYKLSPEPTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCITTVENELPPP

[0391]

		ENIEVSVQNNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYK WKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEI KFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEII FWENTSNAERKIIIEKKTDTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNK SSVFSDAVCEKTKPGNTSKIWLIVGICIALFALPFVYAAKVFLRCINY VFFPSLKPSSSIDEYFSEQPLKNLLSTSEEQIEKCFIENISTIAVEET NQTDHDKKYSSQTSQDSGNYSNEDESESKTSEELQQDFV (서열 번호: 85)
IFN-β	IFNAR2	MALPVTALLLPLALLHAARPMSTNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQL NGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTYEMLQNIFAIFR QDSSSTGWNETTIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLM SSLHLKRYYGRIHLHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFFYNRLTGYL RNSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSLQISYDSPDYTDESCTFKIS LRNFRSILSWELKNHSIVPTHYLLYTIMSKPEDLKVVKNCAANTRS FCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPE FEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKG NMSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQE SESAESAKIGGIITVFLIALVLTSTIVTLKWIGYICLRNSLPKVLNFHN FLAWFPFNLPLEAMDMEVITYNRKKVWDYNYDDESDSDTEAA PRTSGGGYTMHGLTVRPLGQASATSTESQLIDPESEEEPDPEVDVE LPTMPKDSPOQLELLSGPCERRKSPLQDPFPEEDYSSTEGSGGRITFN VDLNSVFLRVLDDESDDLEAPLMMLSSHLEEMVDPEDPDNVQSNH LLASGEGTQPTFPSPSSEGLWSEDAPSDQSDTSESVDLGDGYIMR (서열 번호: 86)
IFN-γ	IFNGR1	MALPVTALLLPLALLHAARPQDPYVKEAENLKKYFNAGHSDVAD NGTLFLGILKNWKEESDRKIMQSQIVSFYFKLFKNFKDDQSIQKSVE TIKEDMNVKFFNSNKKKRDDFEKLTNYSVTDLNVQRKAIHELIQV MAELSPAAGTKGRKRSQMLFRGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG GSLQEMGTADLGPSSVPTPTNVTIESYNMNPVYWEYQIMPQVPVF TVEVKNYGVKNSEWIDACINISHHYCNISDHVGDPSNSLWVRVKA RVGQKESAYAKSEEFVCRDGKIGPPKLDIRKEEKQIMIDIFHPSVFN NGDEQEVVDYDPEPTCYIRVYNVYVRMNGSEIQYKILTQKEDDCDEI QCQLAIPVSSLNSQYCVSAEGVLHVWGVTTIEKSKEVCITIFNSSIKG SLWIPVVAALLLFLVLSLVFICFYIKKINPLKEKSILPKSLISVVRSA LETKPESKYVSLITSYQPFSLKEVVCCEPLSPATVPGMHTEPNPGK VEHTEELSSITEVVTTEENIPDVVPGSHLTPIERESSPLSSNQSEPGSI ALNSYHSRNCSESDHSRNGFDTSSCLESHSSLSDSEFPNNKGEIK TEGQELITVIKAPTSFGYDKPHVLVDLLVDDSGKESLIGYRPTEDSK EFS (서열 번호: 87)
IFN-γ	IFNGR2	MALPVTALLLPLALLHAARPQDPYVKEAENLKKYFNAGHSDVAD NGTLFLGILKNWKEESDRKIMQSQIVSFYFKLFKNFKDDQSIQKSVE TIKEDMNVKFFNSNKKKRDDFEKLTNYSVTDLNVQRKAIHELIQV MAELSPAAGTKGRKRSQMLFRGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG GSLQAPPDPLSQLPAPQHPKIRLYNAEQVLSWEPVALSNSTRPVVYQ VQFKYTDKSWFTADIMSIGVNCTQITATECDFTAASPSAGFPMDFN VTLLRLAELGALHSAWVTMPWFOHYRNVTVGPPENIEVTPGEGSLI

[0392]

		IRFSSPFDIADTSTAFFCYVHYWEKGGIQVKGPFRRSNSISLDNLKPSRVYCLQVQAQLLWNKSNIFRVGHLNISCYETMADASTELQQVILI SVGTFSLLSVLAGACFFLVLYRGLIKYWFHTPPSIPLQIEEYLDKPT QPILEALDKDSSPKDDVWDSVSIISFPEKEQEDVLQTL (서열 번호: 88)
scIFN- γ	IFNGR1	MALPVTALLPLALLHAARPQDPYVKEAENLKKYFNAGHSDVAD NGTLFLGILKNWKEESDRKIMQSQIVSFYFKLFKNFKDDQSIQKSVE TIKEDMNVKFFNSNKKRRDDFEKLTNYSVTDLNVQRKAIHELIQV MAELGANVSGEFVKEAENLKKYFNAGHSDVADNGTLFLGILKNW KEESDRKIMQSQIVSFYFKLFKNFKDDQSIQKSVEIKEDMNVKFFN SNKKRRDDFEKLTNYSVTDLNVQRKAIHELIQVMAELSPAAGTKG RKRSQLFRGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQEMGTADLG PSSVPTPTNVITIESYNMNPVYWEYQIMPQVPVFTVEVKNYGVKNS EWIDACINISHHYCNISDHVGDPSNLSWVRVKARVGQKESAYAKSE EFACVCRDGKIGPPKLDIRKEEKQIMDIFHPSVFVNGDEQEVYDPE TTCYIRVYNVYVRMNGSEIQYKILTQKEDDCDEIQCLAIQVSSLSN QYCVSAEGVLHVWGVTEKSKEVCITIFNSSIKGSLWIPVVAALLF LVLVLVFCFYIKKINPLKEKSILPKSLISVRSATLETKPESKYVSLIT SYQPFSLKEKEVVCCEPLSPATVPGMHTEPNPKVEHTEELSSITEVV TTEENIPDVVPGSHLPIERESSPLSSNQSEPGSIALNSYHSRNCSES DHSRNGFTDSSCLESSSLSDSEFPNNKGEIKTEGQELITVIAAPT SFGYDKPHVLVDLLVDDSGKESLIGYRPTEDSKEFS (서열 번호: 89)
scIFN- γ	IFNGR2	MALPVTALLPLALLHAARPQDPYVKEAENLKKYFNAGHSDVAD NGTLFLGILKNWKEESDRKIMQSQIVSFYFKLFKNFKDDQSIQKSVE TIKEDMNVKFFNSNKKRRDDFEKLTNYSVTDLNVQRKAIHELIQV MAELGANVSGEFVKEAENLKKYFNAGHSDVADNGTLFLGILKNW KEESDRKIMQSQIVSFYFKLFKNFKDDQSIQKSVEIKEDMNVKFFN SNKKRRDDFEKLTNYSVTDLNVQRKAIHELIQVMAELSPAAGTKG RKRSQLFRGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQAPPDPLSQL PAPQHPKIRLYNAEQVLSWEPVALSNSTRPVVYQVQFKYTDKSWFT ADIMSIGVNCTQITATECDFTAASPSAGFPMDFNVTLRLRAELGALH SAWVTMPWFQHYRNVTVGPPENIEVTPGEGSLIIRFSSPFDIADTST AFFCYVHYWEKGGIQVKGPFRRSNSISLDNLKPSRVYCLQVQAQ LWNKSNIFRVGHLNISCYETMADASTELQQVILISVGTFSLLSVL AGACFFLVLYRGLIKYWFHTPPSIPLQIEEYLDKPTQPILEALDKDS SPKDDVWDSVSIISFPEKEQEDVLQTL (서열 번호: 90)
TNF- α	TNFR1	MALPVTALLPLALLHAARPVRSSSRTPSDKPVAVHVNANPQAEGL QWLNNRRANALLANGVELRDNLVVPSEGLYLIYSQVLFKGQGCPS THVLLTHITISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPI YLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGIALSGGGSGG GSGGGSGGGSGGGSLQLVPHLGDREKRDSCVCPQKGYIHPQNN SICCTKCHKGTLYNDCPGPGQDTCRECESGFTASENHLRHCLS CSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTCVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNC SLCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSELECT KLCLPQIENVKGTEDSGTTVLLPLVIFFLCLLSLLFIGLMYRYQRW KSKLYSIVCGKSTPEKEGELEGTITKPLAPNPSFSPTPGFTPTLGFSP

[0393]

		VPSSTFTSSSTYTPGDCPNFAAPRREVAPPYQGADPILATALASDPIP NPLQKWEDSAHKPQSLDITDDPATLYAVVENVPPLRWKEFVRRLGLS DHEIDRIELQNGRCLREAQYSMLATWRRRTTPRREATLELLGRVLRD MDLLGCLEDIEEALCGPAALPPAPSLLR (서열 번호: 91)
TNF-α	TNFR2	MALPVTALLPLALLHAARPVRSSSRTPSDKPVAVVANPQAEQG LQWLNRRANALLANGVELRDNLVVPSEGLYLIYSQVLFKGGQCP STHVLLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPI YLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGGVYFGHIALSGGGSGG GGSGGGSGGGSGGGSLQLPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQT AQMCCSKCSPGQHAQVFCVTKSDTVCDSCEDSTYTLWNWVPECL SCGSRCSDDQVETQACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCAPL RKCRPGFGVARPGTETSDVVCCKPCAPGTFSTNTSSDIDCRPHQICNV VAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPOPVSTRSQHTQPTPEPS TAPSTSFLPMGPSPPAEGSTGDFALPVGLIVGVTALGLLIIGVVNCVI MTQVKKKPLCLQREAKVPHLPADKARGTQGPQQHLLITAPSSSS SLESSASALDRRAPTRNQPAQGVASGAGEARASTGSSDSSPGGH GTQVNVTCVNVVCSDDHSSQCSSQASSTMGDTSSPSESQKDEQVP FSKEECAFRSQLETPETLLGSTEEKPLPLGVDPDAGMKPS (서열 번호: 92)
IL-1β	IL-1R1	MALPVTALLPLALLHAARPAPVRSINCTLRDSQQKSLVMSGPYE LKALHLQGQDMEQQVVFMSFVQGEESNDKIPVALGLKEKNLYLS CVLKDDKPTLQLESVDPKNYPKKKMEKRFVFNKIEINNKEFESAQ FPNWIYSTSQAENMPVFLGGTKGGQDITDFTMQFVSSSGGGSGGG GSGGGSGGGSGGGSLQLEADKCKEREKILVSSANEIDVRPCPL NPNEHKGITITWYKDDSKTPVSTEQASRIHQHKEKLWFPKVEDS GHYYCVVRNSSYCLRIKISAKFVENEPNLCYNAQAIFKQKLPVAGD GGGLVCPYMEFFKNENNELPKLQWYKDKCPLLLDNIHFGVGDRLIV MNVAEKHRGNYTCHASYTYLGKQYPIITRVIEFITLEENKPTRPVIVS PANETMEVDLGSQIQLICNVGTGLSDIAYWKWNGSVIDEDDPVLGE DYYSVENPANKRRSTLITVLNISEIESRFYKHPFTCFKNTHGIDAAY IQLIYPVTNFKHMGICVTLTVIIVCSVFIYKIFKIDIVLWYRDSCYD FLPIKASDGKTYDAYILYPKTVGEGSTSDCDIFVFKVLPEVLEKQCG YKLFYGRDDYVGEDIVEVINENVKKSRLIILVRETSGFSWLGGSS EEQIAMYNALVQDGIKVVLELEKIQDYKMPESIKFIKQKHGAIR WSGDFTQGPQSAKTRFWKNVRYHMPVQRRSPSSKHQLLSPATKEK LQREAHVPLG (서열 번호: 93)
IL-1β	IL-1R3	MALPVTALLPLALLHAARPAPVRSINCTLRDSQQKSLVMSGPYE LKALHLQGQDMEQQVVFMSFVQGEESNDKIPVALGLKEKNLYLS CVLKDDKPTLQLESVDPKNYPKKKMEKRFVFNKIEINNKEFESAQ FPNWIYSTSQAENMPVFLGGTKGGQDITDFTMQFVSSSGGGSGGG GSGGGSGGGSGGGSLQSERCDDWGLDTMRQIQVFEDEPARIKC PLFEHFLKFNYSTAHSAGLTLIWYWTRQDRDLEEPINFRLPENRISKE KDVLFWRPILLNDTGNYTCMLRNTTYCSKVAFPLEVVQKDSFNS PMKLPVHKLYIEYGIQRITCPNVGDYFPSSVKPTITWYMGCKYKQNF NNVIPEGMNLFLIALISNNGNYTCVVTYPENGRIFHLTRTLTVKVV GSPKNAVPPVTHSPNDHVVEKEPGEELLIPCTVYFESFLMDSRNEVW

[0394]

		WTIDGKKPDDITIDVTINESISHSRTEDETRTQILSIKKVTSSEDLKRSY VCHARSAKGEVAKAAKVQKVPAPRYTVELACGFGATVLLVVILIV VYHVYWLEMVLFYRAHFGTDETLDGKEYDIYVVSYARNAEEEEFV LLTLRGVLENEFGYKLCIFDRDSLPGGIVTDETLSTFIQKSRRLLVLS PNYVLQGTQALLELKAGLENMASRGNINVLVQYKAVKETKVKEL KRAKTVLTVIKWKGEKSKYPQGRFWKQLQVAMPVKKSPRRSSSDE QGLSYSSLKNV (서열 번호: 94)
cpIL-1β (89/88)	IL-1R1	MALPVTALLPLALLHAARPNYPKKKMEKRFVFNKIENNKLEFE SAQFPNWIYSTSAENMPVFLGGTKGGQDITDFTMQFVSSGGGGS GGGGSGGGGSAPVRSNLCTLRDSQQKSLVMSGPYELKALHLQGQD MEQQVVFMSFVQGEESNDKIPVALGLKEKNLYLSCVLKDDKPTLQ LESVDPKSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQLEADKCKEREK IILVSSANEIDVRPCPLNPNHKGTTITWYKDDSKTPVSTEQASRIHQH KEKLWFVPKVEDSGHYVCVVRNSSYCLRIKISAKFVENEPNLCYN AQAFKQKLPVAGDGLVCPYMEFFKNENNELPKLQWYKDKCKPLL LDNIHFGSVKDRILVMNVAEKHRGNYTCHASYTYLGKQYPITRVIE FITLEENKPTRPVIVSPANETMEVDLGSQJQLICNVGTQLSDIAYWK WNGSVIEDDPVLGEDYYSVENPANKRRSTLITVLNISEIESRFYKH PFTCFKANTHGDAAAYQLIYPVTNFQKHMIGICVTLTVIIVCSVFIYK IFKIDIVLWYRDSYDFLPIKASDGKTYDAYILYPKTVGEGSTSDCDI FVFKVLPEVLEKQCGYKLFYGRDDYVGEDIVEVINENVKKSRLIII LVRETSFGSWLGGSSSEQIAMYNALVQDGIKVVLELEKIQDYKEM PESIKFIQKQKHGAIRWSGDFQTQGPQSAKTRFWKNVRYHMPVQRRSP SSKHQLLSPATKEKLQREAHVPLG (서열 번호: 95)
cpIL-1β (89/88)	IL-1R3	MALPVTALLPLALLHAARPNYPKKKMEKRFVFNKIENNKLEFE SAQFPNWIYSTSAENMPVFLGGTKGGQDITDFTMQFVSSGGGGS GGGGSGGGGSAPVRSNLCTLRDSQQKSLVMSGPYELKALHLQGQD MEQQVVFMSFVQGEESNDKIPVALGLKEKNLYLSCVLKDDKPTLQ LESVDPKSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQSERCDDWGLDT MRQIQVFEDEPARIKCPLFEHFLKFNYSTAHSAGLTLIYWYTRQDR DLEEPINFRLPENRISKEKDVLFWRPTLLNDTGNYTCMLRNTTYCSK VAFPLEVVQKDSCFNSPMKLPVHKLYIEYGIQRITCPNVDGYFPSSV KPTITWYMGCKYKIQNFNNVPEGMNLSFLIALISNNGNYTCVVTYPE NGRTFHLTRTLTVKVVGSPKNAVPPVIHSPNDHVVEKEPGEELLIP CTVYFSFLMDSRNEVWWTIDGKKPDDITIDVTINESISHSRTEDETRT QILSIKKVTSSEDLKRSYVCHARSAKGEVAKAAKVQKVPAPRYTV LACGFGATVLLVVILIVVYHVYWLEMVLFYRAHFGTDETLDGKEY DIYVVSYARNAEEEEFVLLTLRGVLENEFGYKLCIFDRDSLPGGIVTD ETLSFIQKSRRLLVVLSPNYVLQGTQALLELKAGLENMASRGNINVI LVQYKAVKETKVKELKRAKTVLTVIKWKGEKSKYPQGRFWKQLQ VAMPVKKSPRRSSSDEQGLSYSSLKNV (서열 번호: 96)
IL-6	IL-6Ra	MALPVTALLPLALLHAARVPVPGEDSKDVAAPHRQPLTSSERIDK QIRYILDGISALRKETCNKSNMCESSKEALAEENNLNPKMAEKDGC FQSGFNEETCLVKIITGLLEFEVYLEYLQNRFESSEEQARAVQMSTK VLIQFLQKKAKNLDAITTPDPTTNASLLTKLQAQNLWLQDMTHLI LRSEKEFLOSSLRALROMSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSL

[0395]

		APRRCPAQEVARGVLTSLPGDSVTLTCPGVEPEDNATVHWVLRKPA AGSHPSRWAGMGRRLLLRSVQLHDSGNYSCYRAGRPA GTVHLLVD VPPEEPQLSCFRKSPLSNVVC EWGPRSTPSLTITKAVLLVRKFQNSPA EDFQEPQYQS QESQKFSCQLAVPEGDSSFYIVSMCVASSVSGSKFSKT QTFQGGGILQPDPPANITVTAVARNPRWLSVTWQDPHSWNSSFYRL RFELRYRAERSKTFTTWMVKDLQHHCVIHDAWSGLRHVVQLRAQ EEFGQGEWSEWSPEAMGTPWTESRSPPAENEVSTPMQALTTNKDD DNILFRDSANATSLPVQDSSSVPLPTFLVAGGSLAFGTLLCIAIVLRF KKTWKLRLALKEGKTSMHPPYSLGQLVPERPRPTPVLPVLPISPPVSPS SLGSDNTSSHNRPDARDPRSPYDISNTDYFFPR (서열 번호: 97)
IL-6	gp130	MALPVTALLPLALLHAARPVPPGEDSKDVAAPHRQPLTSSERIDK QIRYILDGHSALRKETCNKSNMCESSKEAL AENNLNLPKMAEKDGC FQSGFNEETCLVKIITGLLEFEVYLEYLQNRFESEEQARAVQMSTK VLIQFLQKKAKNLDAITTPDPTTNASLLTKLQAQNWQLQDMITHLI LRSFKEFLQSSRLALRQMSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQE LLDPCGYISPESPVVQLHSNFTAVCVLKEKCMDFYFHVNANYTVWKT NHTIPKEQYTIINRIASSVTFTDIASLNIQLTCNILTFGQLEQNVYGIT IISGLPPEKPKNLSCIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTLKSEWAT HKFADCKAKRDTPTSTCTVDYSTVYFVNI EVWVEAENALGKVTSDH INFDPVYKVKPNPPHNL SVINSEELSSILKLTWTNPSIKSVIILKYNIQ YRTKDASTWSQIPPEDTASTRSSFTVQDLKPFTEYVFRICMKEDGK GYWSDWSEESAGITYEDRPSKAPSFYWKIDPSHTQGYRTVQLVWK TLPPFEANGKILDYEVTLTRWKSHLQNYTVNATKLTVNLTNDRYLA TLTVRNLVGKSDAAVLTIPACDFQATHPVMDLKAFKPDNMLWVEW TTPRESVKKYILEWCVLSDKAPCITDWOQEDGTVHRTYLRGNLAES KCYLITVTPVYADGPGSPESIKAYLKQAPPSKGPTVRTKKVKGNEAV LEWDQLPVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETAVNVDSHTEYTLSSLT DTILYMRMAAYTDEGGKDGPEFTFTTPKFAQGEIEAIVVPVCLAF LTLLGVLF CFNKRDLIKHIWPNVPDPSKSHIAQWSPHTPPRHNFN SKDQMYSDGNFTDVSVVEIEANDKKPFPEDLKSLDLFKKEKINTEG HSSGIGGSSCMSSSRPSISSDENESSQNTSSTVQYSTVHSGYRHQ VPSVQVFSRSESTQPLLDSEERPEDLQLVDHVDGGDGILPRQYFK QNC SQHESSPDISHFERSKQVSSVNEEDFVRLKQQISDHISQSCGSG QMKMFQEVSAADAFGPGTEGQVERFETVGMEAATDEGMPKSYLP QTVRQGGYMPQ (서열 번호: 98)
scIL-12	IL-12-Rβ1	MALPVTALLPLALLHAARPIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEM VVLTCDTPEEDGITWTL DQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTC KGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYS GRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGD NKEYEYSVEQCQEDSACPAAEESLPIEVMDAVHKLKYENYTSSFFIR DIHKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPTDWTSTPHSYFSLTFCVQV QGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYSSSWSEWA SVPCSGSTSGSGKPGSGEGSTKGRNLPVATPDGPMFCLHHSQNLLR AVSNMLQKARQTLEFYPTCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKN ESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKT MNAKLLMDPKROIFLDQNMLAVIDELMOALNFNSETVPOKSSLEEP

[0396]

		DFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSLQCRTSECCFQDPYPDADSGSASGPRDLRCYRISSD RYECWSQYEGPTAGVSHFLRCCLSSGRCCYFAAGSATRLQFSDQAG VSVLYTVTLWVESWARNQTEKSPEVTLQLYNSVKYEPPLGDIKVS LAGQLRMEWETPDNQVGAEVQFRHRTSPSPWKLGDGCPQDDDE SCLCPLEMNVAQEFQLRRRQLGSQGSSWSKWSSPVCVPPENPPQPQ VRFSEQLGQDGRRLTLKEQPTQLELEPGCQGLAPGTEVTYRLQL HMLSCPCAKATRILHLGKMPYLSGAAYNVAVISSNQFGPGLNQT WHIPADTHTEPVALNISVGTNGTTMYWPARAQSMITYCIEWQPVGQ DGGLATCSLTAPQDPDPAGMATYSWSRESGAMGQEKCYITIFASA HPEKLILWSTVLSTYHFGGNASAAAGTPHHVSVKNHSLDSVSDWA PSLLSTCPGVLKEYVVRCDREDSKQVSEHPVQPTETQVTL SGLRAG VAYTVQVRADTAWLRGVWSQQRFSIEVQVSDWLIFASLGSFLSIL LVGVLGYLGLNRAARHLCPPLTPCASSAIEFPGGKETWQWNPVD FQEEASLQELVVMESWDKGERTEPLEKTELPEGAPELALDTEL SL EDGDRCKAKM (서열 번호: 99)
scII-12	IL-12-Rβ2	MALPVTALLPLALLHAARPIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEM VVLTCDTPEEDGITWTLDOSSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCH KGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTLRCEAKNYS GRFTCWWLTTISTDLTSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVGRD NKEYYSVECCQEDSACPAAEESLPIEVMVDVAVHKLKYENYTSSFFIR DIIPKPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPTWSTPHSYFSLTFCVQV QGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSWSEWA SVPCSGSTSGSGKPGSGEGSTKGRNLPVATPDGMFPCLLHHSQNLRL AVSNMLQKARQILEFYPTCTSEEDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKN ESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSYIEDLKMYQVEFKT MNAKLLMDPKRQIFLDQNMALVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEP DFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASSGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGSLQKIDACKRGDVTVKPSHVILLGSTVNITCSLKPRQ GCFHYSRRNKLILYKFDRRINFHHGHSLSQVTGLPLGTTLFVCKLA CINSDEIQICGAEIFVGVAPEQPQNLSCIQKGEQGTVACTWGERGDT HLYTEYTLQLSGPKNLTWQKQCKDIYCDYLDGFINLTPESPESNFTA KVTAVNSLGSSSLPSTFTFLDVRPLPPWDIRIKFQKASVSRCTLYW RDEGLVLLNRLRYRPSNSRLWNMVNVTAKGRHDLLDLKPFTEYE FQISSKLHLYKGSWSDWSESLRAQTPEEPTGMLDVWYMKRHIDY SRQQISLFWKNLSVSEARGKILHYQVTLQELTGKKAMTQNTGHTS WTTVIPRTGNWAVAVSAANSKGSSLPTRINIMNLCEAGLLAPRQVSA NSEGMNLTWQPPRKDPSAVQEYVVEWRELHPGGDTQVPLNW LRSRPYNVSALISENIKSICYEIRVYALSGDQGGCSSILGNSKHKAP LSGPHINAITEEKGSLISWNSIPVQEQMGCLLHYRIYWKERDSNSQP QLCEIPYRVSQNSHPINSLQPRVTYVLWMTALTAAGESSHGNERFC LQGANWMAFVAPSICIAIMVGIFSTHYFQKQVFLAALRPQWC SREIPDPANSTCAKKYPIAEKTKQLPLDRLLIDWPTPEDPEPLVISEVL HQVTPVFRHPPCSNWPQREKGIQGHQASEKDMHSASSPPPPRAL QAESROLVDLYKVLESRGSDPKPENPACPWTVLPAGDLPTHDGYLP

[0397]

		SNIDDLPSHEAPLADSLEELEPQHISLSVFPSSSLHPLTFSCGDKLTLD QLKMRCDSLML (서열 번호: 100)
IL-4	IL-4Ra	MALPVTALLPLALLHAARPHKCDITLQEIHKTLNSLTEQKTLCTEL TVTDIFAASKNTTEKETFCRAATVLRQFYSHHEKDRCLGATAQQF HRHKQLIRFLKRLDRNLWGLAGLNSCPVKEANQSTLENFLERLKI MREKYSKSSSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQMKVLQEP CVSDYMSISTCEWKMNGPTNCSTELRLLYQLVFLSEAHTCIPENN GGAGCVCHLLMDDVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSKPSEHVKP RAPGNLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPDPNYLYNHLTYAVNIWSENDP ADFRIYNVTVLEPSLRIAASTLKSISYRARRAWAQCYNTTWSEW SPSTKWHSYREPFEQHLLLGVSVSCTVILAVCLLCYVSTIKKKEW WDQIPNPARSRLVAIIIQDAQGSQWEKRSRGQEPAPKCPHWKNCLTK LLPCFLEHNMKRDEDPHKA AKEMPFQSGSKSAWCPVEISKTVLWP ESISVVRCELFEAPVECEEEEEVEEEKGSFCASPSSRDDFQEGRE GIVARLTESLFLDLLGEENGFCQQDMGESCLLPPSGSTSAHMPWD EFPSAGPKEAPPWGKEQPLHLESPSPASPTQSPDNLCTCTETPLVIAGN PAYRSFNSLSQSPCPRELGPDP LLARHLEVEPEMPCVPQLSEPTTV POPEPETWEQILRRNVLQHGAAPVSAPTSQGYQEFVHAVEQGGT QASAVVGLGPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPEKCGFGASSGEEGYK FQDLIPGCPDPAPVPVPLFTFGLDREPPRSPQSSHLSSSSPEHLGLEP GEKVEDMPKPLPQEQATDPLVDSLGSIVYSALTCHLCGHLKQCH GQEDGGQTPVMASPCCGCCGDRSSPPTPLRAPDPSPGGVPLEAS LCPASLAPSGISEKSKSSSFHPAPGNAQSSSQTPKIVNFVSVGPTYM RVS (서열 번호: 101)
IL-4	IL-2R _γ c	MALPVTALLPLALLHAARPHKCDITLQEIHKTLNSLTEQKTLCTEL TVTDIFAASKNTTEKETFCRAATVLRQFYSHHEKDRCLGATAQQF HRHKQLIRFLKRLDRNLWGLAGLNSCPVKEANQSTLENFLERLKI MREKYSKSSSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQNTTILTPN GNEDTTADFFLTMTDLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSS SEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIH LYQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQ LELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDIRHKSFLPSV DGQKRYTFRVRSRFPNLCGSAQHWSEWSHPHWSNNTSKENPFLFA LEAVVISVSGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGN FSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQ HSPYWAPPCYTLKPET (서열 번호: 102)
IL-4	IL-13Ra1	MALPVTALLPLALLHAARPHKCDITLQEIHKTLNSLTEQKTLCTEL TVTDIFAASKNTTEKETFCRAATVLRQFYSHHEKDRCLGATAQQF HRHKQLIRFLKRLDRNLWGLAGLNSCPVKEANQSTLENFLERLKI MREKYSKSSSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQGGGGAAPT ETQPPVTNLSVSVENLCTVTWTWNPPEGASSNCSLWYFSHFGDKQD KKIAPETRRSIEVPLNERICLVGSGCSTNESEKPSILVEKCSPPED PESAVTELQCIWHNLSYMKCSWLPGRNTSPDNTYTLYYWHSLEKI HQCEINFREGQYFGCSFDLTKVKDSSFEQHSVQIMVKDNAGKIKPSF NIVPLTSRVKPDPPHIKNLSFHNDLDLYVQWENPQNFISRCIFYEVEV NNSOTETHNVFYVOEAKCENPEFERNVENTSCFMVPGVLPDTLNT

[0398]

		VRIRVKTNKL CYEDDKLWSNWSQEMSIGKKRNSTLYTMLLIVPVI VAGAIIVLLLYLKRLKIIFPPIDPGKIFKEMFGDQNDLTHWKKYDI YEKQTKKEETDSVVLLENLKKASQ (서열 번호: 103)
cpIL-4 (38-37)	IL-4Ra	MALPVTALLPLALLHAARPNTTEKETFCRAATVLRQFYSHHEKD TRCLGATAQQFHRHKQLIRFLKRLDRNLWGLAGLNSCPVKEANQS TLENFLERLKTIMREKYSKCSSGGNGGHKCDITLQEIHKTLNSLTEQ KTLCTELTVTDIFAASKSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQMK VLQEPTCVSDYMSISTCEWKMGPTNCSTELRLLYQLVFLSEAHT CIPENNGGAGCVCHLLMDDVVSADNYTLDLWAGQQLWKGFSFKP SEHVKPRAPGNLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPDPNYLYNHLYAVNI WSENDPADFRIYNVTYLEPSLRJAASTLKSISYRARRAWAQCYN TTWSEWSPSTKWHNSYREPFEQHLLLGVSVCIVILAVCLLCYVSIT KIKKEWWQIPNPARSRLVAMQDAQGSQWEKRSRGQEPKCPHW KNCLTKLLPCFLEHNMKRDEDPHKA AKEMPFQSGSKSAWCPVEIS KTVLWPESISVVRCELFAPVECEEEEEVEEEKGSFCASPSSRDD FQEGREGIVARLTESLFDLLGEENGFGCQQDMGESCLPPSGSTSA HMPWDEFPSAGPKEAPPWGKEQPLHLESPASPTQSPDNLCTETP LVIAGNPAYRSFSNSLSQSPCPRELGPDP LLARHLEVEPEMPCVPQL SEPTTVPOPEPETWEQILRRNVLQHGA AAPVSAPTSQGYQEFVHAV EQGGTQASAVVGLGPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPEKCGFGASSGE EGYKPFQDLIPGCPGDPAPVPVPLFTFGLDREPPRSQSSHL PSSSPE HLGLEPGEKVEDMPKPPLPQEQA TPLVDSLGS GIVYSALTCHLCG HLKQCHGQEDGGQTPVMASPCCGCCGDRSSPPTPLRAPDSPG GVPLEASLCPASLAPSGISEKSKSSSSSFHPAPGNAQSSSQTPKIVNFVS VGPTYMRVS (서열 번호: 104)
cpIL-4 (38-37)	IL-2R _γ c	MALPVTALLPLALLHAARPNTTEKETFCRAATVLRQFYSHHEKD TRCLGATAQQFHRHKQLIRFLKRLDRNLWGLAGLNSCPVKEANQS TLENFLERLKTIMREKYSKCSSGGNGGHKCDITLQEIHKTLNSLTEQ KTLCTELTVTDIFAASKSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQNT TILTPNGNEDTTADFFLTMTPTDSLVSSTLPLPEVQCFVFNVEYMNC TWNSSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQ KKEIHL YQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHK LSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRIDWDHSWTEQSVDYRHKF SLPSVDGQKRYTFRVRSR FNPLCGSAQHWSEWSPHWHGSNTSKE NPFLFALEAVVISVGSMLIISLLCVYFWLERIMPRIPTLKNLEDLVT EYHGNSFAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPG ASPCNQHSPLYWAPPCYTLKPET (서열 번호: 105)
cpIL-4 (38-37)	IL-13Ra1	MALPVTALLPLALLHAARPNTTEKETFCRAATVLRQFYSHHEKD TRCLGATAQQFHRHKQLIRFLKRLDRNLWGLAGLNSCPVKEANQS TLENFLERLKTIMREKYSKCSSGGNGGHKCDITLQEIHKTLNSLTEQ KTLCTELTVTDIFAASKSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQGG GGAAPTETQPPVTNLSVSVENLCTVIWTVNPPGASSNCSLWYFSH FGDKQDKKIAPETRRSIEVPLNERICLQVGSQCSTNESEKPSILVEKC ISPPEGDPESA VTELQCTWHNLSYMKCSWLPGRNTSPDNTNYTLYYW HRSLEKIHQCENIFREGQYFGCSFDLTKVKDSSFEQHSVQIMVKDN AGKIKPSFNIVPLTSRVKPDPPHIKNLSFHNDLQVQWENPQNFSRC

[0399]

		LFYEVEVNNSQTETHNVFYVQAEKCNPEFERNVENTSCFMVPGV LPDTLNTVRIRVKTNKLCYEDDKLWSNWSQEMSIGKKRNSTLYITM LLIVPVIVAGAIIVLLLYLKRLKIIIFPPDPGKIFKEMFGDQNDLH WKKYDIYEKQTKETDSVVLIENTKKASQ (서열 번호: 106)
IL-10	IL-10R1	MALPVTALLPLALLHAARPSPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRD LRDAFSRVKTFQMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQF YLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRCRFLPCEN KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRNSG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQHGTLPSPPSVWFEAEFFHHIL HWTPIPNQSESTCYEVALLRYGIESWNSISNCSQTLSDYDLTAVTLDLY HSNGYRARVRAVDGSRHSNWTVTNTRFSVDEVTLTVGSVNLEIHN GFILGKIQLPRPKMAPANDTYESIFSHFREYELAIRKVPGNFTFTHKK VKHENFSLTSGEVGEFCVQVKPSVASRSNKGMSKEECISLTRQY FTVTNVIIFFAFVLLSGALAYCLALQLYVRRRKKLPSVLLFKKPSPF IFISQRPSPETQDTIHPLDEEAFLKVSPELKNLDLHGSTDGFGSTKPS LQTEEPQFLLPDPHPQADRTLGNREPPVLGDSCSSGSSNSTDSGICL QEPSSLSPSTGPTWEQQVGSNSRGQDDSGIDLQNSEGRAGDTQGG ALGHHSPPPEVPGEDPAAVAFQGYLRQTRCAEEKATKTGCLLEE SPLTDGLGPKFGRCLVDEAGLHPPALAKGYLKQDPLEMTLASSGAP TGQWNQPTTEWSLLALSSCSDLGISDWSFAHDLAPLGCVAAPGGLL GSFNSDLVTLPLISSLQSSE (서열 번호: 107)
IL-10	IL-10R2	MALPVTALLPLALLHAARPSPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRD LRDAFSRVKTFQMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQF YLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRCRFLPCEN KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRNSG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQMVPPENVRMNSVNFKNILQ WESPAFAKGNLTFTAQYLSYRIFQDKCMNTILTECDFSSLSKYGDH TLRVRAFEADEHSDWVNITFCPVDDTIIGPPGMQVEVLADSLHMR LAPKIENEYETWTMKNVYNSWTYNVQYWKNGTDEKFIQTPQYDF EVLRLNLEPWTTYCVQVRGFLPDRNKAGEWSEPVCETTHDET VPS WMVAVILMASVFMVCLALLGCFALLWCVYKKTKYAFSPRNSLPQH LKEFLGHPHNTLLFFSFPLSDENDVFDKLSVIAEDSESGKQNP GDS CSLGTTPPGQGPQS (서열 번호: 108)
mIL-10	IL-10R1	MALPVTALLPLALLHAARPSPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRD LRDAFSRVKTFQMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQF YLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRCRFLPCEN GGSGGKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRNSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQHGTLPSPPSVWFE AEFFHHILHWTPIPNQSESTCYEVALLRYGIESWNSISNCSQTLSDY TAVTLDLYHSNGYRARVRAVDGSRHSNWTVTNTRFSVDEVTLTVG SVNLEIHNGFILGKIQLPRPKMAPANDTYESIFSHFREYELAIRKVP GNFTFTHKKVKHENFSLTSGEVGEFCVQVKPSVASRSNKGMSKE ECISLTRQYFTVTNVIIFFAFVLLSGALAYCLALQLYVRRRKKLPSV LLFKKPSPFIFISQRPSPETQDTIHPLDEEAFLKVSPELKNLDLHGSTD SGFGSTKPSLQTEEPQFLLPDPHPQADRTLGNREPPVLGDSCSSGSS NSTDSGICLQEPSSLSPSTGPTWEQQVGSNSRGQDDSGIDLQNSEGR

[0400]

		AGDTQGGGALGHHSPPEPEVPGEEDPAAVAFQGYLRQTRCAEEKAT KTGCLLEESPLTDGLGPKFGRCLVDEAGLHPPALAKGYLKQDPLEM TLASSGAPTQWQNQPTTEEWSLLALSSCSDLGISDWSFAHDLAPLGC VAAPGGLLGSFNSDLVTLPLISSLSQSE (서열 번호: 109)
mIL-10	IL-10R2	MALPVTALLPLALLHAARSPGQGTQSENCTHFPGNLPNMLRD LRDAFSRVKTFQMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGQALSEMIQF YLEEVMPQAEHQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRCHRFLPCEN GGGSGGKSKAVEQVKNFNLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMT MKIRNSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSLQMVPPENVRMNSV NFKNLQWESPAFAKGNLFTAQYLSYRIFQDKCMNTLTCEDFSSL SKYGDHTLRVRAEFADEHSDWVNITFCPVDDTIIGPPGMQVEVLAD SLHMRFLAPKIENEYETWTMKNVYNSWTYNVQYWKNGTDEKFQI TPQYDFEVLRLNLEPWTTYCVQVRGFLPDRNKAGEWSEPVCEQTH DETVPSSWMVAVILMASVFMVCLALLGCFALLWCYVKTKYAFSPR NSLPQHLEKFLGHPHNTLLFFSFPLSDENDVFDKLSVIAEDSESGK QNPGDSCSLGTPPGQGPQS (서열 번호: 110)
cpIL-10 (58/57)	IL-10R1	MALPVTALLPLALLHAARPGYLGQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRCHRFLPCENKSKAVEQVKN AFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRNGGGSGGGSGG GGSSPGQGTQSENCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLKESLLEDFKSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSLQHGTE LPSPSVWFEAEFFHHILHWTPIPNQSESTCYEVALTRYGIESWNSIS NCSQTLSDYDLTAVTLDLYHSNGYRVRVAVDGRHSNWTVTNTRFS VDEVTLTGVSVNLEIHNGFILGKIQLPRPKMAPANDTYESIFSHFRE YEIAIRKVPGNFTFTHKKVKHENFSLTSGEVGEFCVQVKPSVASRS NKGMSWKEECISLTRYFTVTNVIFFAFVLLSGALAYCLALQLYV RRRKKLPSVLLFKKPSPFIFISQRPSPETQDTHPLDEEAFKVSPELK NLDLHGSTDGFGSTKPSLQTEEPQFLLPDHPQADRTLGNREPPVL GDSCSSGSSNSTDSGICLQEPSPSTGPTWEQQVGSNSRGQDDSGI DLVQNSEGRAGDTQGGGALGHHSPPEPEVPGEEDPAAVAFQGYLRQ TRCAEEKATKTGCLLEESPLTDGLGPKFGRCLVDEAGLHPPALAKG YLKQDPLEMTLASSGAPTQWQNQPTTEEWSLLALSSCSDLGISDWSF AHDLAPLGCVAAPGGLLGSFNSDLVTLPLISSLSQSE (서열 번호: 111)
cpIL-10 (58/57)	IL-10R2	MALPVTALLPLALLHAARPGYLGQALSEMIQFYLEEVMPQAE NQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRCHRFLPCENKSKAVEQVKN AFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRNGGGSGGGSGG GGSSPGQGTQSENCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFQMKDQ LDNLLKESLLEDFKSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSLQMVPP PENVRMNSVNFKNLQWESPAFAKGNLFTAQYLSYRIFQDKCMNT LTCEDFSSLKYGDHTLRVRAEFADEHSDWVNITFCPVDDTIIGPP GMQVEVLADSLHMRFLAPKIENEYETWTMKNVYNSWTYNVQYW KNGTDEKFQITPQYDFEVLRLNLEPWTTYCVQVRGFLPDRNKAGEW SEPVCEQTHDETVPSSWMVAVILMASVFMVCLALLGCFALLWCYV

[0401]

		KKTKYAFSPRNSLPQHLKEFLGHPHNTLLFFSFPLSDENDVFDKLS VIAEDSESGKQNP GDSCSLGTPPGQG PQS (서열 번호: 112)
tdIL-10	IL-10R1	MALPVTALLPLALLHAARSPGQGTQSENSTHFGNLPNMLRD LRDAFSRVKTFQMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQF YLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCEN KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRNGG GGSGGGGGGGGGSSPGQGTQSENSTHFGNLPNMLRD LRDAFSR VKTFQMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYEEVM QAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENKSKAVEQ VKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRNSGGSGGGG SGGGGGGGGGGGSLQHGTLPSPPSVWFEAEFFHHILHWTPIPN QSESTCYEVALLRYGIESWNSISNCSQTL SYDLTAVTLDLYHSNGYR ARVRAVDGSRHSNWTVTNTRFSVDEVTLTVGSVNLEIHNGFILGKI QLPRPKMAPANDTYESIFSHFREYELAIRKVPGNFTFTHKKVKHENF SLLTSGEVGEFCVQVKPSVASRSNKGMSKEECISLTRQYFTVTNVI IFFAFVLLL SGALAYCLALQLYVRRRKKLPSVLLFKKPSPFIFISQRP PETQDTHPLDEEAFKVSPELKNLDLHGSTD SGFGSTKPSLQTEEP QFLLPDPPHQAADRTLG NREPPVLGDSCSSGSSNSTDSGICLQEPSLSP STGPTWEQQVGSNSRGQDDSGIDL VQNSEGRAGDTQGGSGALGHHS PPEPEVPGEEPAAVAFQGYLRQTRCAEEKATKTGCLEESPLTDGL GPKFGRCLVDEAGLHPPALAKGYLKQDPLEMTLASSGAPTGGQWNQ PTEEWSLLALSSCDLGISDWSFAHDLAPLGCVAAPGGLGSGFNSDL VTILPLISSLQSSE (서열 번호: 113)
tdIL-10	IL-10R2	MALPVTALLPLALLHAARSPGQGTQSENSTHFGNLPNMLRD LRDAFSRVKTFQMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQF YLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCEN KSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRNGG GGSGGGGGGGGGSSPGQGTQSENSTHFGNLPNMLRD LRDAFSR VKTFQMKDQLDNLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYEEVM QAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLLRLRRLRRCHRFLPCENKSKAVEQ VKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRNSGGSGGGG SGGGGGGGGGGGSLQMVPPENVRMNSVNFKNILQWESPAFAK GNLTFTAQYLSYRIFQDKCMNTLTETCDFSSLKYGDHTLRVRAEF ADEHSDWVNITFCPVDDTIIGPPGMQVEVLADSLHMRFLAPKIENE YETWTMKNVYNSWTYNVQYWKNGTDEKFQITPQYDFEVLRLNLEP WTTYCVQVRGFLPDRNKAGEWSEPVEQTTHDETVP SWMVAVIL MASVFMVCLALLGCFALLWCYVYKTKYAFSPRNSLPQHLKEFLGH PHHNTLLFFSFPLSDENDVFDKLSVIAEDSESGKQNP GDSCSLGTPP GQG PQS (서열 번호: 114)
IL-13	IL-13Ra1	MALPVTALLPLALLHAARPLTCLGGFASPGVPVPPSTALRELIEELV NITQNKAPLCNGSMVWSINLTAGMYCAALESINVS GC SAIEKTQ RMLSGFCPHKVSAGQFSSLHV RDTKIEVAQFVKD LLLHLKKLFREG RFNSGGGGGGGGGGSGGGSGGGSGGGSLQGGGGAAPTETQPPVTN LSVSVENLCTVITWTWNPPEGASSNCSLWYFSHF GDKQDKKIAPETR RSIEVPLNERICLVGSQCSTNESEKPSILVEKCISPPEGDPESAVTEL QCIWHNLSYMKCSWLPGRNTSPDTNYTLYYWHRSLEKIHQCENIF

[0402]

		REGQYFGCSFDLTQVVDSSFEQHSVQIMVKDNAGKIKPSFNIVPLTS RVKPDPPHIKNLSFHNDLYVQWENPQNFISRCIFYEVEVNNSQTE THNVFYVQEAKECENPEFERNVENTSCFMVPGVLPDTLNTVRIRVKT NKL CYEDDKLWSNWSQEMSIGKKRNSTLYITMLLIVPVIVAGAIIVL LLYLKRLKIIIFPPIDPGKIFKEMFGDQNDLTHWKKYDIYEKQTK EETDSVVLIEENLKASQ (서열 번호: 115)
IL-13	IL-4Ra	MALPVTALLPLALLHAARPLTCLGGFASPGVPVPPSTALRELIEELV NITQNKAPLCNGSMVWSINLTAGMYCAALESLINVSGCSAIEKTQ RMLSGFCPHKVSAGQFSSLHVRDTKIEVAQFVKDLLHLKKLFREG RFNSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQMKVLQEPTCVSDYMSI STCEWKMNGPTNCSTELRLLYQLVFLLEAHTCIPENNGGAGCVCH LLMDDVVSADNYTDLWAGQQLWKGSEKPSSEHVKPRAPGNLT HTNVSDTLTLLTWSNPYPDPNYLYNHLTYAVNIWSENDPADFRYIN TYLEPSLRIAASTLKSISYRVRRAWAQCYNTTWSEWSPSTKWHN SYREPEQHLGLGVSVSCIVILAVCLLCYVSITKIKKEWWDQIPNPAR SRLVAMIQDAQSQWEKRSRQEPKCPHWKNCCLTKLLPCFLEHN MKRDEDPHKAACKEMPFQSGSKSAWCPVEISKTVLWPESISVVRV ELFEAPVECEEEEEVEEEKGSFCASPESSRDDEQEGREGIVARLTESL FLDLLGEENGFCQDQMGESCLLPSSGSTSAHMPWDEFFSAGPKE APPWVGKEQPLHLESPPASPTQSPDNLTCTETPLVIAGNPAYRSFNS LSQSPCPRRELGPDPALLARHLEVEPEMPCVPQLSEPTTVQPEPETW EQILRRNVLQHGAAPVSAPTSQYQEFVHVEQGGTQASAVVGL GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPEKCGFGASSGEEGYKPFQDLIPGCP GDPAPVPVPLFTFGLDREPPRSPQSSHLPSSEPHLLEPGEKVEDMP KPPLPQEQATDPLVDSLGSIVYSALTCHLCGHLKQCHGQEDGGQT PVMASPCCGCCCGDRSSPTTPLRAPDPSPGGVPLEASLCPASLAPS GISEKSKSSSSFHAPGNAQSSSQTPKIVNFVSVGPTYMRVS (서열 번호: 116)
cpIL-13 (75/74)	IL-13Ra1	MALPVTALLPLALLHAARPVSAQFSSLHVRDTKIEVAQFVKDL LLHLKKLFREGRFNGGGGSLTCLGGFASPGVPVPPSTALRELIEELVNI TQNKAPLCNGSMVWSINLTAGMYCAALESLINVSGCSAIEKTQR MLSGFCPHKSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQGGGGAAPTE TQPPVTNLVSVENLCTVIWTVNPPPEGASSNCSLWYFSHFQDKQD KKIAPETRRSIEVPLNERICLVGSGQCSSTNESEKPSILVEKCSPPED PESAVTELQCTWHNLSYMKCSWLPGRNTSPDTNYTLYYWHRSLEKI HQENIFREGQYFGCSFDLTQVVDSSFEQHSVQIMVKDNAGKIKPS FNIVPLTSRVKPDPPHIKNLSFHNDLYVQWENPQNFISRCIFYEVE VNNSQTE THNVFYVQEAKECENPEFERNVENTSCFMVPGVLPDTLN TVRIRVKTNKL CYEDDKLWSNWSQEMSIGKKRNSTLYITMLLIVPV VAGAIIVLLLYLKRLKIIIFPPIDPGKIFKEMFGDQNDLTHWKKYD IYEKQTK EETDSVVLIEENLKASQ (서열 번호: 117)
cpIL-13 (75/74)	IL-4Ra	MALPVTALLPLALLHAARPVSAQFSSLHVRDTKIEVAQFVKDL LLHLKKLFREGRFNGGGGSLTCLGGFASPGVPVPPSTALRELIEELVNI TQNKAPLCNGSMVWSINLTAGMYCAALESLINVSGCSAIEKTQR MLSGFCPHKSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLQMKVLQEPTC

[0403]

		VSDYMSISTCEWKMNGPTNCSTELRLLYQLVFLLEAHTCIPENNG GAGCVCHLLMDDVVSADNYTLDLWAGQQLLWKGSKPSEHVKPR APGNLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPDNLYLNHLYAVNIWSENDPA DFRIYNTVYLEPSLRIAASTLKSGISYRVRRAWAQCYNTTWSEWS PSTKWHSYREPFEQHLLLGVSVCIVLAVCLLCYVSTIKKKEWW DQIPNPARSLVAIIIQDAQGSQWEKRSRGQEPACPHWKNCLTKLL PCFLEHNMKRDEDPHKA AKEMPFQGSKGSAWCPVEISKTVLWPESI SVVRCVELFEAPVECEEEEEVEEEKGSFCASPESSRDDFOEGREGIV ARLTESLFLDLLGEENGGFQQDMGESCLLPPSGSTS AHMPWDEFP SAGPKEAPPWGKEQPLHLESPSPASPTQSPDNLTCTETPLVIAGNPAY RSFSNSLSQSPCPRELGPDP LLARHLEEVPEMPCVPQLSEPTTVQP EPETWEQILRRNVLQHGAAPVSAPTSGYQEFVHAVEQGGTQAS AVVGLGPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPEKCGFGASSGEEGYKPFQD LPGCPGDPAPVPVPLFTFGLDREPPSPQSSHL PSSSPEHLGLEPGEK VEDMPKPLPQEQATDPLVDSLGS GIVVSALTCHLCGHLKQCHGQE DGGQTPVMASPCCGCCCGDRSSPPTPLRAPDPSPGVPLEASLCP ASLAPSGISEKSKSSSSFHPAPGNAQSSSQTPKIVNFVSVGPTYMRVS (서열 번호: 118)
IL-18	IL-18Ra	MALPVTALLPLALLHAARPYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQG NRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKIS TLSCENKIISFKEMNPPDNKDTKSDIFFQRSVPGHDNKMQFESSY EGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNESSGGSGGGG SGGGGSGGGSGGGSLQAESCSTRPHITVVEGEPFYLKHCSCSLAH EIETTTKSWYKSSGSQEHVELNPRSSSRIALHDCVLEFWPVELNDTG SYFFQMKNYTKQWKLNVIRRNKHSCTERQVTSKIVEVKKFFQITC ENSYYQILVNSTSLYKNCKKLLLENNKNPTIKNAEFEDQGYYSKV HFLHHNGKLFNITKTFNITIVEDRSNIVPVLGPKLNHVAVELGKNV RLNCSALLNEEDVIYWMFGEENGSDPNIHEEKEMRIMTEPGKWH SKVLRIENIGESNLNVLYNCTVASTGGTDTKSFILVRKADMADIPGH VFRGMIAVLILVAVVCLVTVCVIYRVDLVLFYRHLTRDETLDGK TYDAFVSYLKECRPENGEETHFAVEILPRVLEKHFYKLCIFERDVV PGGAVVDEIHSLEKSRRLIIVLSKSYMSNEVRYELESGLHEALVERK IKIILIEFPVTFDFLPLQSLKLLKSHRVLKWKADKSLSYNSRFWKNL LYLMPAKTVKPRDEPEVLPVLSSES (서열 번호: 119)
IL-18	IL-18Rβ	MALPVTALLPLALLHAARPYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQG NRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKIS TLSCENKIISFKEMNPPDNKDTKSDIFFQRSVPGHDNKMQFESSY EGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNESSGGSGGGG SGGGGSGGGSGGGSLQFNISGCSTKLLWTYSTRSEEEFVLFCDL PEPQKSHFCHRNRLSPKQVPEHLPFMGSNDLSDVQWYQQPSNGDP LEDIRKSYPHIIQDKCTLHFLTPGVNMSGSYICRPKMIKSPYDVACCV KMILEVKPQTNASCEYSASHKQDLLLLGSTGSISCPSLSCQSDAQSPA VTWYKNGKLLSVERS NRIVVDEVYDYHQGTVCYDTQSDTVSSW TVRAVVQVRTIVGDTKLKPDILDPVEDTLEVLGKPLTISCKARFGF ERVFNVPVKWYIKDSDLEWEVSVPEAKSIKSTLKDEIERNIILEKVT QRDLRRKFVCFVQNSIGNTTQSVQLKEKRGVLLYTLTGITGLVAV
		LAASALLYRHWIEIVLLYRTYQSKDQTLGDKKDFDAFVSYAKWSSF PSEATSSLSEEHLALSLFPDVLENKYGYSLCLLERDVAPGGVYAEDI VSIKRSRRGIFILSPNYVNGPSIFELQAAVNALDDQTLKILIKFCY FQEPESLPHLVKKALRVLPVTVWRGLKSVPPNSRFWAKMRYHMPV KNSQGFTWNQLRITSRIFQWKGLSRTETTGRSSQPKEW (서열 번호: 120)

표 10 - 전체 작제물 (대표적 신호 펩티드 (CD8a) 및 유연한 링커 (링커 26)로 디자인된 모든 작제물)에 대한 코돈 최적 DNA 서열

사이토카인	수용체	코돈 최적화서열
IFN-α2	IFNAR1	atggccttaccagtgaaccgcttgcctcctccgctggccttgcctccacgccgccaggccgtgcgacct tccacagaccattccctcggctctcgaagaactctgatgttgcctccagatgcggaagatttcttttct catgtctgaagacagcagcactttgttttccaggagagttcggaaaccagttccagaagcggga aaccattctgtgtcgcacgaatgatccaacaattttcaacctgtttcaactaaagatagtccgctcat gggacgagacactcctcgataagttttatcacagcctttaccagcagttaaatgatctggaagcttctcat ccaagggtcggcgttaaccgagacgccctgatgaaggagatagcactatggcagtgccggaagtactt ccagagatcacccctctatcaaggaaaaaagtacagtcctgcgcctgggaagtgttagagccgaa atcatgctgtagctttcttctatcaaatgtcaggagtcgttgcagtaaaagtctggaagcggaaagc ggggtgtgcgcagcggcgtggaagatcaggtggcgggggtccggggcggaagtctgcagaa gaacctgaatccccacagaaagtcgaggtgacatcatcgatgacaatttcatctaaagtgaaccgta gcgatgagctcgtcggaaatgtcacatttctttgattacgaagaccgggatggacaactggaataagt gtccggttccagaacataaccagttaccaagtgttaactcagcagcctcaactcaatgtatatgggaat caagctgaggtatccggccgagaaggaaaaacaaagctcctggtatgaagttgattacttactcatttcg aaaagcgcaaatgagaccccggaagttacctcgggctgaagataaagcaattgtaatacacatctc cctggcaccagagactctgtgatgtggcttttagatggctgtcttcacgtacagcctgtgtctggaag aacagtctgtgggtgagggagagaatagaacaattatagtcgccacaaatctacaattgtcaccgga aacaaactattgctgaaggtcaaggcggcactattgactcctgaagatcggcgtgtactaccaggtc attgtataaagacacagtggaacagagcttccccccggagaatattgagtttccgtgcagaatcag aatatgtgttgaaagtggaactacacatagccaatgatcctccaggttcaatggcttcagctttctgaaa agaaacccctgttaaccaccttacaatggaagcagattcctgactgcgagaatgtcaagaccacacagtg cgtgtttctcaaacgtttccagaaggcatctatctgacgggtccaggtccgatggcaataatacct catttggagcgggaaattaaattcgacactgaatccaagccttctactcctccctgtatttaacatcagg agtctgtctgtagcttccatattatcatcgtgtcctccaagcagctcgaacactccgtgatccaggatt ccccctactacagatcatttctgggaaacacctctaaccgccgaacggaagattatagaagaaaa ctgactgactgtgcctaacctgaacattactgtctattgctcgaagctaggggccacacatggatg aaaaactgaacaagtctagcgtgttcagcagcagttgtgagaaaaagccaggaataacttctaag atttggcttatcgtggcatttgtatcgtctgttcgactgcccttgaatctacgccgccaaagtgttttctc gctgtattaatatgtgttttccatccctgaagccatcatcgtcattgacgagttacttctgagcaacct taaaaaacctgtgtgttcaccagtgaaagagcagattgagaaatgcttattatgaaatatttcaacaatc ccacagtggaaggagacgaatcagaccgacgagaccataagaagtacagcagtcagacatctcagatt ccgggaattacagcaatgaagatgaagtgaatccaaactagcgaggagctccaacaggactttgtg (서열 번호: 121)
IFN-α2	IFNAR2	atggccttaccagtgaaccgcttgcctcctccgctggccttgcctccacgccgccaggccgtgcgacct tccacagaccattccctcggctctcgaagaactctgatgttgcctccagatgcggaagatttcttttct catgtctgaagacagcagcactttgttttccaggagagttcggaaaccagttccagaagcggga aaccattctgtgtcgcacgaatgatccaacaattttcaacctgtttcaactaaagatagtccgctcat gggacgagacactcctcgataagttttatcacagcctttaccagcagttaaatgatctggaagcttctcat ccaagggtcggcgttaaccgagacgccctgatgaaggagatagcactatggcagtgccggaagtactt ccagagatcacccctctatcaaggaaaaaagtacagtcctgcgcctgggaagtgttagagccgaa atcatgctgtagctttcttctatcaaatgtcaggagtcgttgcagtaaaagtctggaagcggaaagc gggggtgtgcgcagcggcgtggaagatcaggtgcgggggtccggggcggaagtctgcagatc

[0407]

		agctacgactccccgattaccgacgagtcctgtacctttaaactccctacgtaactcaggtccattct ctctctgggaactgaaaaaccatagcattgtgcccactcactatacactgctgtataccataatgtctaaacc gagatctgaaggtgtgaagaactgtgcgaaccacacaagatcctctgcgacgtgacagatgagtgcc gattacccatgaagcctacgtcacggctctcggggcttcagcggtaataccacacttttcagctctcac ataacttttggtggccatcgatatgtccttgaaccaccgagttcgagattgtcggtttcacaaaccacatc aatgtcatggtgaatttcttctattgtcgggaaagactccagtttgatttgagcctcgtgattggaggca gtcagagggaatcgtgaagaaacataagcccgaataaagggaatatgagtggaactcacttacata atcgacaagctcatcccaacacgaattattgtgtgtcagtgatctcggacactcggatgagcaagccgtg atcaagctccactgaagtgactctcctccggccaggccaggtcagagagcgtgaatcggctaagat aggcggatcattaccgtcttctcatcgactcgtgtgacttactattgttaccctgaagtgtatcggat acatctctctgcgaactctctgcaaaagtctaaactttcacattttctggcctggccctcccaatcttc ctcctctggagccatggacatggttgaggttatctataaactggaaaaaaagtctggactacaatta cgatgacgaagtgactcagacacggagccgaccaaggacctctggaggggctatactatgcacg gccttaccgtgagaccttttagacagcactctctacaagcactgaaagccagctgattgaccagagag cgagggaagcgtgactaccagaagtgatgtagagctgcgacaatgcctgaagcactcccccaaca gctcgaaactgttgagcggccctgtgaaggcgcaaaagtccttgaagatccgttccctgaagaagact atagcagttaccgaagatccggcggctggattacattcaactggaatttaaatgtgtattttacgggtctg gacgatggagacatgagatctgagggcgcccttatgctgtcctccatctggagagatgtagacc ccgagatccagataactcgtcagcttaacaccttctgctccggggagggtactagccaactttctcta gtccttcttcagaggccttatggtcagaagacgaccaagcgcactcagcacacaagtgagagcgacgt agacctcggggacgggtacattatgaga (서열 번호: 122)
IFN-β	IFNAR1	atggccttaccagtgaccgccttgctcctccgctgccccttgctcctcacgccgagccgatgagttat aatfttactcggatttctacagcggcttagcaactccaatgtcagaagcgtcgtgtgcaactcaacgcagc ctggatgactgctcctcaagatagaatgaactttgatattccgaagaatcaagcagcttcagcagttccag aaagaggacccgcactaacatatacagatgctgcagaacatttgcctatattcagacagcactcgtc ctctactggatggaatgagaccatcgtcgagaatttctgccaatgtgtatcatcaattaaccactcaag acggctgctgaagaaaagtggaaaaaggagactcactagaggcaaacatgatgtcatcccttaccctcaa acgctactatggaggatcctgcactacttaaggcggaaggatgataccattgcttgacaaatcgttc gctgtagagattctcggaaattttactttatcaatcgtttgacaggttacctgcgaaactctggagcggaa cgggggtggcgcagcggcgggtggagatcaggtggcgggggtccggggcggaagtctgcaga agaacctgaaatcccacagaagtcgaggtggacatcagatgacaatttcatttaagatggaaccgt agcgatgagtcctcggaaatgtcacattttctttgattatcagaagaccggatggacaactgattaagc tgtccgttgccagaacataaccagttaccaagttaactcagcagcctcaactcaatgtatatgaggaaa tcaagctgaggatccggccggaaggaaaacacaaagctcctgtatgaagttgattcatttactccatttc gaaaaagcccaataggacccccggaagttcactcggggctgaagataaagcaattgtaatacacatatac gcctggcaccaggactctgtatgtggccttagatggcgtgattcagctacagcctggtgatctggaa gaacaattctgggggtggaggagagaatgaaaaatttatagtcgccacaaaatctacaattgtcacccg aaacaacctattgcctgaagtcaggcgccactattgacgtcctggaagatcggcgtgtactaccagt cattgtataaagacaacagtggaaaacgagcttccccgccggagaatttgaggtttccgtgcagaatca gaattatgtttgaagtggactacacatatgccaatatgacctccaggttcaatggcttcatttctgaa aagaaacctgtaaccacctttacaatggaagcagattcctgactcgagaatgtcaagaccacacagt gcgtgtttctcaaaacgttttcagaaggcatctatctgtacgggtccaggcttccgatggcaataatc ctcattttggagcgaggaaatgaattcgacactgaaatccaagccttctactcctccctgtatttaacatca ggagctgtctgtagcttccatattacatcggtgtcccaagcagctcggaaacactccgtatccaggaa ttacccctcatctcagatcattttctggaaaaacaccttaacgccgaacggagattatgagaagaa aactgacgtcactgtcctaacctgaaccattaactgtctattgctcaagctaggggccacacctgga

[0408]

		tgaaaaactgaacaagtctagctgtttcagcgcagtttgtgagaaacgaagccaggaatacttcta agatttgctattctgtggcatttgatcgtctgttcgactgcccgttgtaattctacgcccaaggttttct ccgctgtattaatatgtgttttccatccctgaagccatcatcgtcgttgcagagtagtacttctgagcaact cttaaaaacctgtgtgtccaccagtgagagcagattgagaaatgcttcattatcgaataattcaacaat cgccacagtggagagagacgaatcagaccgacgaggaccataagaagtacagcagtcagacatctcagg attccgggaattacagcaatgaagatgaagtgaaatccaaaactagcggaggctccaacagcagtttgtg (서열 번호: 123)
IFN-β	IFNAR2	atggccttacagtgaccgccttgctcctgcccgtgacctgctccacgccccagggccgatgagttat aatttactcggattttctacagcggcttagcaacttccaatgtcagaagctgctgtggcaactcaacggcagg ctggagtagtgcctcaagatagaatgaacttgatattcccgaagaaatcaagcagcttcagcagttccag aaagagagacccgcactaacatatacgaagtgctgcagaacatttgcctatattcagacagcagctgtc ctctactggatggaatgagaccatcgtcgagaatttgcgcgaatgtgtatcatcaaatcaaccactcaag acggtgcttgaagaaaaagttgaaaaagaggacttactagaggcaactgatgtcatcccttcacctcaa acgctactatggaggatcctgcactactaaaggcgaaggagtagccattgcgcttggacaatcgttc gctgtagagattctcggaaattttatcatcaatcgtttacaggttacctgcgaactctgagggcggaag cgggggtggcgacgcggcggtggagatcagtgccgggggtccggggggcgaagctgcagat cagtaagactccccgattacccgacgagtcctgtacctttaaactccctacgttaactcaggtcatt ctctcctgggaactgaaaaaccatagcattgtgcccactactatacactgctgtataccataatgtctaac ccgaggatctgaaggtgtgaagaactgtcgcaaccacagaatcctctgcgacctgacagatgagtg gcgatctaccatgaagcctacgtcacggtcctcgagggttcagcggaataccacactttcagctgtc acataacttttggttgccatcgatatgctcttgaaccacccgagtcgagattgtcgtttcacaaaccaca tcaatgtcatggtgaatttcttattgtcgaggaaagaaactccagtttgattgagctcgtgattgaggagc agtcagaggggaatcgtgaagagcataagcccgaataaagggaatatgagtggaacttccattcat aatcgacaagctcatccccaacgaattattgtgtgtcagtgatctcagcactggatgagcaagccgt gatcaagcttcacttaagtgcactcctgcgccaggccaggagtcagagagcctgaatcgctaaag ataggcgggatcattaccgtctctcatcgcactgtgttgacttctactattgttaccctgaagtgatcg atacatctgcttgcgcaactctgcgaagaagtctaaactttcacaatttctgacctggcccttcccaatctt cctctctggaggccatggacatggttgaggttatctatataaatcggaaaaaaaagtctgggactacaatt acgatgacgaagtgactcagacacggaggccgaccaaaggacctctggaggggctatactatgcac ggccttaccgtgagaccttttagacagggcatctgctacaagcactgaaagccagctgattgaccagaga gcggaggaagagcctgactaccagaagtggatgagagctgcccacaatgcctaaggactcccccaac agctcgaaactgttgagcgccctgtgaaagggcgcaaaagtccttgcagaatccgttccctgaagaaaga ctatagcagtagccgaagatccggcgtcggattacattcaacgtgatttaataatgtatttttacgggttc tgacgatgaggacagtgatgctgagggcgcccttatgctgtcctccatctggaggagatgtagac cccgaagatccagataacgtgcagtcataacaccttctggttccggggaaggtactcagccaactttct agtccttctcagagggttatggtcagaagacgcaccaagcgatcagtcagacacaagtgaagcgacg tagacctcggggacgggtacattatgaga (서열 번호: 124)
IFN-γ	IFNGR1	atggccttacagtgaccgccttgctcctgcccgtgacctgctccacgccccagggccgaggatc cctacgtgaagggaagcagaaaaatctcaaaaagtatttcaatcgggccatagcgatgtggccgataacgg cacctgtttctgggattcttaagaattgaaaggagggtctgataggagattatgcagtcaccagatcgt gagcttctatttcaagctgttcaaaaactcaaaagcagaccagtcgatcaaaaatctgttgagacaataaaa gaggacatgaatgtgaagtttttaattcaacaaaaagagcgacgatttggagaattaacgaactact ccgtcaccgactgaactacaacgaaggctattcacgaactaatccaggtcatggtggaactgagtcct gccccaagactggaagcgtaaacggagtcagatgcttttagaggatctggaggcggaagcgggggt ggcgacgcgcgcgtggagatcagtgccgggggtccggggcggaagtcaggaatggg gactgccgactgggacgtagcaggtgtcccactccaccaacgtgacctcgaagtccttataatgaatcc

[0409]

		tattgtttattggaatatcagatcatgcctcaggttcaggttcactgttgaagtgaataattacggagtgaagaaactcagagtgatagacgttgcataaacataatctaccactactgcaatattccgaccacgtggcgaccccgcaacagtgttgggtcagagtgaagctcgcgtggccagaaaggagagtcttatgccaaaagcgaagaattcgcgtttgtagagatggcaagatcgggcccccaattagacattcgaagaagaagaaaaaaatattgatcgaatatcttcacccctctgtctcgtcaacggcgacgaacagaggtagattatgatccagagacaacgtgttacatcaggggtataaacgtttacgtggagatgaatgggtcagagatccagtataagatccctactcaaaaaggagacgactgtgacgaattcaggtcactcgcctatccaggtgtctcgtgaatagccagtactcgtgtctgccgggtgtgtcttcacgttggggagtcaactgaaaagtccaaagaattgtgtattaccatttttaacagctctatcaagggtccctgtggataccagtggtggcgacactcgtgttctgtgtctcagcctgtgtctatctgtctctatattaagaagatcaaccctctgaaggagaagagcatcactaccagaagtcgttatctcagtcgtgcgtccgccaccctagaactaagccgaatcaaaatgtatccctgatcaaaagctaccagccattttcattagagaagaagctgtgtcggaggagcctctgtcccagcaactgtgccaggtatgcatacgggacaaatccgggtaaagttagcagacaccggaggctgtccagcattacagaggtcgtcaccagagaggagaacatccgatgtgtgcctggaagtcattcacacattagagcgtgaatcagcagtcctgtcttctaatcagagtgaaacggggagtattgattaaactctaccactccgggaattgcagcgaagcgaccactcgaagaatgggttgataccgatagttctgtcgaatccactatcactgaagcattctgagtttccgcaaaacaagaaggcgaaattaaacggaggacaaagagctcaccgtcatcaaggctccaacaggtttgttacgacaagcctatgtttgtgtgactgtctgtgactcaggcaaggagtcctcattggataccgacctacagaggattccaaagagtttagc (서열 번호: 125)
IFN- γ	IFNGR2	atggccttaccagtgaccgccttgcctcgtccgtggccttgcctcctcacgcccgaggccgaggatccctacgtgaaggaaagcagaataatctcaaaaagtatttcaatgcggccatagcgtgtggccgataacggcaccctgtttctgggattcttaagaattgaaaggagggtctgataggaaagtattgcagtcaccagatcgtgagctctatttcaagctgttcaaaaactcaagacgaccagtcgacataaatctgttggagacaataaaaaggagacatgaatgtgaagtttttaattcaacaaaaagaagcgcgacgattttgagaattaacgaactactccgtcaccgacttgaacgtacaacgaaggctattcacgaactaatccaggtcatggctgaactgagtcctggcccaagactcgtgaagcgtaaacggagtcagatccttttagagatctgagggcgaaagcgggggtggcgagcgcggcggtggagatcaggtggcggggggtccggggcggaagctcagggccccctgatacctctcacagctacccgccccacagcatcccaagataagactgtacaatgccgagcaggtgcttagctggaggcccggtggcactatcaaacagtacgagaccgtgtgtaccaggtacagttcaagtacacagacagcaagtggtttaccgctgacatttagagcattggagtcattgcactcagatcaccgcaaccgaggtgacattacagcagcttcaccctccgccggattccctatggactcaacgtcactctgcggcttcgtgcagaactggcgctcttcattccgctgggtgacaatgccttgggttcagcactatcggaaacgtaccgtaggggccccctgaaaatcgaagtaacccctggagaaagggttcgtgataataagggttcagctctcgtttgacattgctgatacattccactcgttctctactatgtgcactactgggagaaggcgaggattcaacaagtgaaggccattcaggagcaacagtatcagtcgcacaacctgaaccttctcgcgtctattgctccaagtgcaggctcaactgctgtggaaacaaaagtaattttccgagttggccacctgtctaataatctcctgttttagagaccatggccgacgcatctcaggagttcagcaggtcatcctcatttctgtggcacattttcctgtctcgtgttctggccggtgcctgtttttttctgtttgaaataccggcgttgatcaataactgtttcatacccccaccatcaatacattacagatcgaagagatcttaagatccaactcagccaatttagagcgctcgaataaggacttagcccgaaggacgatgtgtgggattccgtgtccatcatcagctttccgaaaaaggagcaggaagatgttctgcaaaatttgacatgaatgtgaagttctcaacagcaataaaaaaagaaaggagatgacttgaaggctcacaattactca
scIFN- γ	IFNGR1	atggccttaccagtgaccgccttgcctcgtccgtggccttgcctcctcacgcccgaggccgaggatccctacgtgaaggaaagccgagaactaaagaatatttcaacgaggccattcagagctcgtgataatggaacacttttttggcattctgaaaaattgaaaggaaatcggaccgaaaaattatgcagagccagatagtatcctttttttcaagttattttaaactcaagacgacagtcgtatcctcaaaaaagtgtggagactatcaaggagacatgaatgtgaagttctcaacagcaataaaaaaagaaaggagatgacttgaaggctcacaattactca

[0410]

		gtcactgacatgaacgtgcagagaaagcgattcatgagctaatccaagtgtgctgagctcggagcca acgtgagcggagagtttgtgaaggaagccgagaatctgaagaagtattcaacgctgctactctgacgtg gcagataacggcagcctgttctcgggatoctgaagaattgaaagaaaggtccgacaggaagattatgc aatcccgatcgtcagtttctactttaagcttttcaagaattcaaaagacgatcagagatccagaagtctgtc agaccataaaagagacatgaatgtaaagttttaattcaacaaaaagagcgtgacgatttcgaaaaac tcaccaactactccgttacagatctgaacgttcagagaaaagccattcacgagttgatccagttatggccg agctctctctcgtcagcctaagacaggtgaaggaagcggagccagatcgttttcgaggctcggagccg gaagcgggggtggcggcagcggcggtgagagatcaggtggcgggggtccggggcggaagtctg caggaaatgggactgccgacttggacctagcagtgctccactccaccacagtgaccatcaggtctt ataatgaaatctattgtttattgggaatatcagatcagctcaggttcaggttctactgttgaagtga attacggagtgaagaaactcagagtgatagacgttcgataaacatatctaccattactgcaattttccga ccagctggcggaacccagcaacagtttgtgggtcagagtgaaagctcgcgtggccagagagagagtg cttatgcataaagcgaaagattccggtttgtagagatggcaagatcgggcccccaattgacattgc aaagaagaaaaaacaattatgacgatatctccatccctctgtcttcgtcaacggcgacgaacagaggtg gattatgacagagacaacgtgttatcatcagggatataacgtttacgtgaggtgaatgggtcagagatc cagtataagatctcactcaaaaggagacagctgtgacgaattacgtgtcaactcggcatcccgatgtct tcgtgaatagccagactactgcgtctcggaggtgtgcttcacgttgggagtcacaactgaaaaagtc aaagaagttgtattaccattttaacagctctatcaagggtccctgtgataccagtggtggcgactgct gctgttctgtactcagcctgtcttcatctgcttctatattaagaagatcaacccctgaaggagagagca tcatactaccagtcgcttatctcagtcgtgcgtccgccaccctagaactaagcccgaatcaaatatg tatccctgatcaaaagctaccagccattttcattgaagaagaagtcgtgtcggagagccctctgtcccg caactgtgccaggtatgacagggacaaatccgggtaaagttaggcacaccggagagctgtccagca ttacagggctgtcaccacagaggaagacataccgatgtgtgctcgaagtcatctcacactattgag cgtgaatctagcagtccttcttctaatcagagtgaaacgggaggtattgattaaactctaccactcc ggaattgcagcgaagcgaccactcgaagaatgggttgataccgatagttctgtctggaatccactcat cactgagcgattctgagtttcgccaaacaacaaaggcgaaattaaacggaggacaaagctcatcac cgtcatcaaggctccaaccagtttgggtacgacaagcctcatgtttgtgagatcgtgtgagactcag gcaaggagtcctcattggataccgacctacagaggattccaagagtttagc (서열 번호: 127)
scIFN-γ	IFNGR2	atggccttaccagtgaccgccttgcctcctccgctggccttgcctccacgccgccagggccgaggtc cctacgtgaagaagccgagaactaaagaatatttcaacgcaggccattcagacgtcgtgataatgga acacttttttggcattctgaaaaattggaaggaagaatcgaccgaaaaattatgcagagccagatagtat ccttttattcaagttattttaaactcaaaagacgatcagcttatc caaaaaggtggagactcaaggag gacatgaatggaagtcttcaacagcaataaaaaaagaaacgggatgacttgaagagctcaccattactca gtcactgacatgaacgtgcagagaaagcgattcatgagctaatccaagtgtgctgagctcggagcca acgtgagcggagagtttgtgaaggaagccgagaatctgaagaagtattcaacgctgctcactctgacgtg gcagataacggcagcgtgttctcgggacatcgaagaattgaaagaagagtcgcagaggaagattatgc aatcccgatcgtcagtttctactttaagcttttcaagaattcaaaagacgatcagagatccagaagtctgtc agaccataaaagagacatgaatgtaaagttttaattcaacaaaaagagcgtgacgatttcgaaaaac tcaccaactactccgttacagatctgaacgttcagagaaaagccattcacgagttgatccagttatggccg agctctctcctcagcctaagacaggtgaaggaagcggagccagatcgttttcgagggtcggagccg gaagcgggggtggcggcagcggcggtgagagatcaggtggcgggggtccggggcggaagtctg caggccccctgacctctctcacagctaccgccccacagcatcccaagataagactgtacaatccg agcaggtgcttagctggagcccggtggcactatcaaacgtacgagaccgtggtgtaccaggtacagtt caagtacagagacagcaagtgtttaccgctgacattatgacattggaatcaattgactcagatcaccgc aacggaggtgtgactttacagcagcttcaccctccgccgattccctatgacttaacgtcactctgcgctt cgtcagaaactggcgctcttattccgctgggtgacaatgcctgcttcagcactatcgaacgtcacc

[0411]

		gtagggcccccgtgaaataatcgaagtaaccctcgagaaaggttcgtgataataaggttcagctctccgttt gacattgctgatacatccactgcgttcttctgctactatgtgactactggagaaaggcgggattcaacaa gtgaaaggccattcagggagcaacagatcagctcgcacacgtgaaaccttctcgcgtctattgctccaa gtgcaggtcctcaactgctgtggaacaaaagtaattttccgagttggccacctgtctaatatctctgttatga gaccatggccgacgcatctacggagttgcagcaggtcatcctcatttctgtgggcacatttccctgtctgc gttctgcggtgcgtgttttttctgtttgaaataccgcggtgtatcaaatctgtttcatccccacat caataccattacagatcgaagagatcttaagatccaactcagccaattttagaggcgtcgtgataaggact ctagcccgaaggacgagatgtgtggattccgtgtccatcatcagcttccgaaaaggagcaggaagatgtt ctgcaaacctttg (서열 번호: 128)
TNF-α	TNFR1	atggccttacccagtgaccgcttgcctcgcgctggccttgcgtctccacgccgccaggccggtgcgac ttcaagccggacacctcagacaagccagtgacacacgtgtagcgaaccacaagctgaggggcagc tccagtgctcaatcggcgtgccaacgccctgttagccaatgggtcgaagcttagggacaaccaactgtg gtacctcgcgaaggattatactgattacagtcaggtgctgttcaaggacaggcgtgccttccacacat gttctgctactcacagatctccgcattgcagtgcttatcagaccaaggtaactgtcaagcgtatca aaagtccatgtcagagagagacccggagggtgctgaggcctaagccttgtacgaacctattatctggg cggagctttcaactggaagaggtgatagactgagccagagatcaataggccgattacctgacttcg gtcgaatcggccaggtttattttggataatcgccctctctggaggcgaagcgggggtggcgcagcg gcggtggagatcaggtgcccgggggtccggggcgggaagtctcagttgtaccccatcttgccgac cgagagaaacgggatagtgtctgtcccaagggaatatataccacagaataacttatctgtgcac taagtgccataaaggacgtacctttataacgactgccagcccccggccaagatactgactcagagag gtcgaatcgtggagcttcaccgctccgagaatcactgagacattgcctgagttgtagcaagtgaggaa ggagatggggcaggtgagatctcatatgtaccgttgatcgggacaccgtctgtgagccgcaaaaatc agtattcgcatattgtgctcgaacacctatttcaggttttaactgttcttgcctgaacggaaagtcacc tgagttccagcgaagaaacagaatacagtttgactgccacgctggttttttccgcggaagcaatgtgt gtcgtgttccaatgtgaaggtcttagaaggtacaaagctgtgtccccaatcagagacgtgaaagg aactgagacagtgatcaaccgtgtgtgctcctctgtgactcttccgggtctgcctctcagctgtcttt cattgggctaattgaccggtaccagcgttgaaatctaagtatactcaattgtctgtgggaagtcacccct gagaaaggagagaaactggaaggtactaccaccaaccactggctcacaacccctctctctctacac ccggctttactctacccctggcttctaccgggtgccagctcaacgttcaccagctcagacacatacccc ctggcgattgtcccaacttcgagcaccaggcgtgaagtgccccaccctaccagggtgctgatcaat acttgcaccgcattagccagcgtatccgattcctaactcttacagaagtgaggagattcggccacaac cccagagcctggacactgacgaccccccacgctgtatgctgtgtcgaagaatgtaccgctctcagatg gaagggaattgtgagcgcactggcctgtccgacgagatcgacagactggagttgcaaatgggtga tgcctccggagggccagtagcatgctgctacatggaggaggcgcacacctcagaggagggcga ctcttgaattgctgggacgcgtgctcagagatggaacttactggatgtcttgaagacattgagagggcgc tctgcggcccgagcgcctgctcgcggcaccatccctgctcaga (서열 번호: 129)
TNF-α	TNFR2	atggccttacccagtgaccgcttgcctcgcgctggccttgcgtctccacgccgccaggccggtgcgac ttcaagccggacacctcagacaagccagtgacacacgtgtagcgaaccacaagctgaggggcagc tccagtgctcaatcggcgtgccaacgccctgttagccaatgggtcgaagcttagggacaaccaactgtg gtacctcgcgaaggattatactgattacagtcaggtgctgttcaaggacaggcgtgccttccacacat gttctgctactcacagatctccgcattgcagtgcttatcagaccaaggtaactgtcaagcgtatca aaagtccatgtcagagagagacccggagggtgctgaggcctaagccttgtacgaacctattatctggg cggagctttcaactggaagaggtgatagactgagccagagatcaataggccgattacctgacttcg ccgaatcggccaggtttattttggataatcgccctctctggaggcgaagcgggggtggcgcagcg gcggtggagatcaggtgcccgggggtccggggcgggaagtctcagctgcctgccaggtcgtttt acaccatataccactgagcctggttccacgtgtagcgttagggagtagtactacgatcaaacgctcagatgtt

[0412]

		tgtctcaagtgtatgtccagccagcacgcaaaagtctttgtacaaagacgtcagataccgtgtgcgacag ctgcgaagatagcactataccagctgtggaattgggtccgaatgtttgtgtgtgtcccgctgtct agtaccaggtggaacacagccctgcactcgggaacagaaccgtattgtactgcagcccggtgtgt actgcactgtccaaacagaggggtgtgactgtgtccctttgcgaagtgtcgtccaggtctgt gtggcaagacctggaaacagagactcagagctgtttgttaagccctgcgcccgtggcacattctcaatac cacctcatctaccgacatatgacagcccccacaaatagcaacgtgtgtgtatccctgggaacgcctca tgagactgtttgtcacttccacttccactcgtgtctatgtctcccggtgccgtgacattaccccaaccgt ggagcactcggagccaacacacagccaacacccgagccaagtaccgccccgagtaccagcttctact ccccatgggcccactccaccggctgagggatctaccggggtttgtctgtcgtgtggttaactgtc gggtgacggcgtcggattgtctattatcgagtggttaactgcgtgattatgactcaggtgaaaaaag cctttatgctccagagagaagcgaagttccacctgcctgcagacaaggccaggggtacacagggc ccggaacagcaacatctgtgtatcaccgccccctctcaagctccagcagcctggaatccagtgcagt cactgtatggcgccacacacgcaaacagccagcccccctgggtgagagcatcagggcgtgtg agaagcgccgctagcacagcgagttccgattccagccctggagggcatggaacacaggtaatgtcac ctgtatctgtaagtgtgtgtcgtcgtccggaccagcctcgaatgttaagccagccctcaagcactatgg gcacactgatagtctcctccgagtcaccgaaggacgagcaggtccatttagtaaaaggaggtgtcc ttcgaagtcagctggagacacagaaacccgtgtgtgtctactgagagaaacactcctctgtgtgt gccagatgcgggaatgaagccgtcg (시열 번호: 130)
IL-1β	IL-1R1	atggccttaccagtaccgcttgcctcgtccgctgctgtcctccagccgccaagccggcgctgt cagaagcctcaactgcagctgagggactcacagcaaaagagcctggtcatgagtgccccctacgagct gaaagcactccaccttcagggcagggacatggaacacaggtgttttctcatgtctttgtacagggag aggagcttaacgataagatcccgt aggagcagataaggccacacttcagctcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt gcgt cagtacctctcaagccgaaaatagccgt ttcactatgcagttgt gt aaaatcattctgt gggactataacatggtataaggacgacagcaagacccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt cagcacaaagaaaagccttgggt aaacagttcttactgcctcagaatcaagattccgtaagttgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt cacagcgtatgttttaacagaagctccagttgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt aaaaatgagaataatgagctacctaactgcaatggtacaaggactgcaaacccctttgtgtgtgtgt cacttcagcgaggtgaaagatcggt gccagcctcttatactgtacctggcgaagcagtagccgactactagagtgattgaattataacactgga agaacaagcccaactgtcgtgtcatagtatccccgaaacgaaacatggaggtgagcttgggttctcag atccagctgatttgcaatgttaccgggaattgagtgatgcctattggaagtgaatgtgtgtgtgtgt cgaagacatccaggtgttagagagagactattatagcgtagaataatctgcgaacagagcggtcga ctgtataactgtctgaacatcagtgagatcgagagccgattttataacatccattcacatgtttgc taacacgggtatcgacggcctacattcagctgtatccccgtaaccaatttcagaagcacatgtc ggatgtcgt ttgtgtatgggtatgt ctgtgtaccaaagaccgt gt ttgaagtcataatgaaaatgttaagaatcacggagctgtatcatcttctgtgtgtgtgtgtgtgtgt ttctgt

[0413]

		gtggttctgttgagctcgaagatccaggattacgagaaatgccgagagcattagttcatcaaa aaaaacaggagccattagatgagtggtgattcacgcaaggaccgagtcgccagacacgtttctgg aaaaacgtgcgtatcatatgccgtgcagagagatcccccagtaaacatcagctgttatctccggc gactaaggaaaagcttcagcgcgaagcccatgttctcttga (서열 번호: 131)
IL-1β	IL-1R3	atggccttaccagtaccgcttgcctcctgccgtgacctgctctccacgccgccaggccgcgcctgt cagaagcctcaactgacgctgagggactcacagcaaaagacctgctcatgagtgccctacgagct gaaagcactccacttcagggcagacatgaaacacagtggttttccatgtcttctgacagggag aggagttaacgataagatcccgtgctttgggtttaaagagaaaaacctgtatctgagctgtgtctaa aggacgataagccacacttcagctcagtcctgttgcatacaaaatattccaaagagaaaatgaaaa gctgtttgttttaacaagattgagattaatacaaatggaattcgaatcagccagcttccatgtgtacat cagtactctcaagccgaaaatagccgtgtttctggagggaccaagggtggccaggatataacagac ttcactatgagctttgtctcctcctggagcggaaagcgggggtgcccgcagcggcgtggagatca ggtggcgggggtccggggcggagctcgcagtcggagcggcgtgcatgattgggcttagataccat gctgcagattcaggtgttcgaagacgagcctgctgcattaaatgccctctttgagcacttctgaagttt aattacagcactgctcactccgagactcactgactgtattggacacgccaagacagagatctgga ggagccattatattgagctcccgagaacagatcttaaggagaaagcgtgctgtgtttcggccga cactagtgaactgactgggaattacacatgtatgttcgaatactacctattgtccaaagtggttttcca cttgaggtgtgcagaaaacagctgtttatagccaatgaaactgccgtgcacaagctgtacatcga atatgcatagagaaatcacatgccctaacgtcagcgtcacttccctagctcagtaagccgacataac ttgtatattggctctataaatacagaactcaataatgaatcccggaggtatgaactgagtttctgat cgactgtatctaacacaggggaactacactgtgtgtgacttatccggaacggacacattccattt gacaagagacgttaactgtcaaggtagtggttagctctaagaatgcagttctcccggtattcacagccctaa tgcacgtgtgtgtatgaaaaagacaggtgaagaactcctgacccctgcagcgtgtacttcttttttaa tggaactccgtaatgaaagtttggtgaccatcgacgcaaaaaacctgatatattaccatcgacgtgaca atcaacgagagcatttcacatagtcgaccgaagatgagacaagaacccagattcttagcataaaaaagt gacttctgaagacctgaagcgcagttacgtatgtcagcgcgatccgcaaaaggggaggtgccaagcgt gccaaaggtgaagcagaagtcctgccccacggtacaccgtagagctgacctgtgcttccggagctacg gtttgtgtgtttatcttatcgtcgtctatcatgtgtactggttgagatgtgtctttttatcggccatttc gggaccgatgagacgattctagacgaaagaggtacgataattacgtctgtacgccagaatgcggagg aagaggaaatcgtgctcttaacctgagggaggtactgaaaacgagtttgctcaaggtgtgtattttga cagagattcactgccaggaggaattgtcactgacgagacactctattcatcagaaatcagagggtgct cgttgcctcgaagtcgaaattatgtctccaaggcaccagccttgcagaaagcgggggtgaaa acatggcctctcgcgggaacatcaacgtattctgtgcagtacaaagcagtgaaaggagaccaaaattaa agagctgaaacgagccaaagacagctcactgtcatcagtgaaaggtgaaaaatcaagatcacaaa gggagattctgaaagcagctcaagtcgtatgccgtgaaagagtcgccctgtctctcctcgcagcga gcagggcctgagctacagctctcgaagaatgtc (서열 번호: 132)
cpIL-1β (89/88)	IL-1R1	atggccttaccagtaccgcttgcctcctgccgtgacctgctctccacgccgccaggccgaactacc caaaaaaagatggaagcgtgtttgttttaacaagattgagatcaacaataagctggaattcagctgc gcagttccaaactgtatattagcacatcgcaagcagaaaatatgccgtgttctcgcgggaaccaaag gcggcagagatcacagactttacgacagttcgtgtcactctgtgtgtggaagcggcggggag gcagtgaggagggcgggtccgcccgaggtccctgaactgtaccttaagagactcacagaaaagt ccctgctcatgtctgccctacgaactgaaagccctcactgcaggggcaagatatgagcagcaggt gtttttcagcatgagttttgtacaggcgaagagagtaatgacaagatacctgtggtcttaggactcaagg aaagaattgtatctcagctcgtctgaaggacgataaacctactctcagttggagtcctcgtatccgaaa tctggagcggaaagcgggggtggcggcagcggcgtggagagatcaggtggcgggggtccggggg cggaggtcgcagctcgaagccgataagtcgaaagagagagaaaaaatcattctgttttaacgcc

[0414]

		aacgaaatcgaatgccccctgtccactgaatcctaagcagcataagggaactataacatggtataaggacgacagcaagaccctgtgtctacagaacaagcaagcaggatataccagcacaagaagaaagcttgggtttgtaccagcaaaagctcaggacagcgggcattattatctgtgtacgaacagttcttactgcctcagaatcaagatttcgttaagttgtcgagaacgaacctaaacttatgttacaaacgcacagcgtattttaacagaagctccagtttctgggagtgccggcctgtgtgtcctacatgagtttttaaaatgagaataatgagctacctaaactcaatgtgtacaaggactgcaaacccctttgtctgacaatttacttccggagtgaaagatcggctgattgtatgaacgtggctgagaacaccggcgggaactatacgtccacgctcttatcgtactggcgaagcagtaccggtacactagatgattgaattataacactggaaggagaacccaactcgtctgtcatagttatccccgcaaacgaaaccatggaggtggaactgggttctcagatccagctgattgcaatgttaccggccaattgagtgatatccctattggaagtgaatgggttctgtcattgacgaagacgatccagtgttaggagagactattatagcgtagaaaatcctgcgaacaaaggcggctgactctgataactgtcctgaacatcagtgagatcgagagccgattttataacatccattcacatgtttcgccaaaatacacacggatcgacggcgcctaacctcagctgtatcccgtaaccatttcagaagcacatgacgggatatgctgacgtaacctggaatctattgtctcagtttattacaagatcttcaagatcgacatcgtccttggatagggatagctgttacgactttcgccattagagcgtcggatggcaaaactacgacgcttacattgtacccaagacccgtgggagagactcaacctccgactgtgacattttgtctttaagggtcctcctgaggtcctcgagaacaggtggctataaactgttcatatgcccggatgactatggcgagatatagttgagtgataaatgaaatgttaagaatcacaggaggtgatcatcatttctgtggagacctcaggttttctgctcggcgtctcctcagaggagagattcgatgataacgctcgtgcaagatggaatcaaggtgttctgttggagctgaaaagatccaggattacgagaaaatgccgagagcattaaagttcatcaacaaaaacacggagccattagatggagtgtgtattcacgaaggaccgagtcgccaaagacacgtttctgaaaaacgtgcgtatcatatgccgtgcagagagatccccctcctaataacatcagctgttatctccggcactaaggaaaaagcttcagcggaaagcccatgttctcttggga (서열 번호: 133)
cpIL-1β (89/88)	IL-1R3	atggcctaccagtaccgcttgcctcctcgcgtcggccttgcgtccacgcccagggccgaactacc caaaaaaagatggagaagcgggttttttaacagattgagatcaacaataagctggaattcgagctgcgcagttcccaactggtatatttagcacatcgcaagcagaaaatatgccgtgttctcggcggaaaccaaggcggcagagatatcacagactttacgatgcagttcgtgtcatctgtgtgtgtggaagcggcggggaggcagtgggggaggcgggtccgccagtgaggtccctgaactgtaccttaagagactcacagcaaaagtccctgtcatgtctgcccctacgaactgaaagcccttcacctgcaggggcaagatatgagcagcaggtgttttcagcatgattttgtacaggcgaagagagtaatgacaagatacctgtgtgctctaggactcaaggaaagaattttgtatctcagctgcgtcctgaaggacgataaacctacttctcagttgagtcgctcgtatccgaaatctgagggcggaaagcgggggtggcgacggcggtggagatcaggtggcgggggtccggggcggaagctgcagtcggagcgggtgcatgattgggcttagataccatcgccagattcaggtttcgaagacagcctgctgcattaaatgccgtctttagcacttccgaagtttaattacagcactgctcactccgcagactcacactgactgtattggacacgccaagacagagatcgaggagcccattaattttaggctc ccgagaacaggatcttaaggagaagacgtctgtgtttcggccgacactactgaacgatactgggaattacatgtagtcttgaaatactactattgtcctaagggtggcttttcacttgaggtgtgcagaagacagctgttttaatagccaatgaaactgccgtgcacaagctgtacatcgaatatggcatagagaaatcaca tgccttaacgtcgacgctacttccctagctcagtttaagccgaccataacttggtatatggcgtctataaaa tacagaactcaataatgtaatcccggaggatgaactgagtttctgacgcactgatatcaaacagggaactacacctgtgtgtgacttatccggagaacgacgcacattcattgacaaggacgttaactgtcaa ggtagtggttagtccataagaatgcagtttctccgtgattcacagccctaatgacacgtgtgtatgaaaa agaaccaggtgagaagaaactcgtatccctgcacggtgtacttctttttaaggactccgtaatgaagttt ggtggaccatcgacggcaaaaaacctgatgattaccatcgacgtgacaatcaacgagagcatttcacat agtcggaccgaagatgagacaagaaccagattcttagcataaaaaagtgacttctgaagacgtgaagcgcagttacgtatgtcacgcgcgatccgcaaaagggaagttgccaaaggctccaaagggtgaagcagaaa

[0415]

		gtccctgccccacggtacaccgtagagctggcctgtgcttcggagctacgggttttctggtttatccttat cgtcgtctatcattgttactggttgagatgggtctttttatcgggccattcgggaccgagacgattct agacggaaagagtagcatatttactctgtacgccagaatgcggaggaagaggaattcgtctcttaa ccctgggggggactgtaaaaacgagtttgcctacaagtgtgtattttgacagagattcactgccaggag gaattgtcactgacgagacactctcattcatcagaatctagagggttgcctgttgcctgagtcgaattat gtctccaaaggcaccaggccttgcctgaactgaaggcggggcttgaaaacatggcctctcgcgggaac atcaacgtattctgtgcagtacaaagcagtgaaaggagaccaaagttaaggagctgaacgagccaag acagtcctcactgtcatcaagtggaaaggtaaaaaacaaagtatccacaaggagagattctggaagcagct tcaagtcgctatgccgtgaaagagtcgccctgtcgttctcctcggagagcagggcctgagctacagc tctctcaagaatgtc (서열 번호: 134)
IL-6	IL-6Rα	atggccttacagtgaccgcttgcctcctgccgtggccttgcctcctcacgccgccaggccgggtgccgc ccggggaaagatagcaaggatgtgctgtctctcacaggcagccactgacaagcagcggaggaatcgcac aagcaataaaggatattcttgatggaatcagcgcgtcggaaaggagacatgaacaaagtcgaatatgtg cagtgcttccaaagaagcactgtgtaaaataatctgaacctccaaaaatggccggagaaagacggctgct ttcagtcgggttttaacggaggagactgttttagtaaaattataacgggcttgttggaattcgaagtcacctag aatacctcgaataatgattcgaagtagtgaggaaacagcccgctgttcagatgtcaacaaaagtgttg atcgaattctgcagaaaaaagccaagaacttagatgcaatcaccacacctgacccactacaaatgcctct ctgctcaccagctgcgaagccagaaccagtggtgcaggacatgactaccatctaattctcgtctttt aaggagttcctcagtcacccctgcgtgccttcggcagatgtctggaggcggaaagcgggggtgagcgc agcggcgggtgagatcaggtggcgggggtgcggggcgggaagtgcagcttcaccaagacgtct gtccggctcagggagctgctagggaggtgctgacctgcctccggcgactccgtgacctgacatgtc ctgagtgaggcctgaggacaacgcaacagttcactgggtctacggaaagcccgccgtgctccatc cttcagggtggccggatggcgacagctcttctcagatcagtcagttacatgatagcggtaattac agctgtctaccgcgtggaggccggcagggcactgtgcacctctagtggatgttcacctgaggagcca cagttgagctgtcttcaaaaagtccttctgaacgtcgtatgcagtgaggccctgatcaatccctccc tcaccaccaaaagcgttctcctcgtacgttaagttcaaaactctcctccggaagattttcaagagccatgtc gtatagccagagagagtcagaagtctcatgccagcttgcagtcgccggagggtgactatcttctatattgt agtatgtgcgtgcctcgtctgtgggggttaagtttagcaagactcaaaacttttcagggtgcggcatcctcc aaccagacccccctgccaaattacagtgaccgcagttgccagaaccctagtggttgagcgtgacgtg gcaggatcccccctcctggaattcatattctacagactgcgttcgagctccgatacaggcgggaacgtg gcaagacattcaccacgtggatgtcaaaagacctgcagcaccactgttaatcagacgcttgaggcgg tctgcaccagtggtgcagctgcgggcacaaagggaattcggacagggtgaatggaatggaatgtctcct gaggctatggcactccgtggaccgaatctcgtctccaccagccgaaaggaagtgtccaccctatgc aggctctgactactaataaggatgacgataatctgttttagggactccgaaatgctacatcactgcctgta caggattccagtagtgttccctaccaacctttttagtcgccggagggtctctgctgctgggacgttgctct gtatagccattgtgctgctttcaaaaagacctggaactcgcgccttaaggaggggaaaaacaagcat gcacccccatattcttggcagctggtgccgaacggccagaccacaccagtcctggtgcctctta tatccccccgtgagcccccttagcctggcagtgacaataccagtagccataataggccgacgccg agaccctgcctcccatagcatctcaaacacagatttttttcccg (서열 번호: 135)
IL-6	gp130	atggccttacagtgaccgcttgcctcctgccgtggccttgcctcctcacgccgccaggccgggtgccgc ccggggaaagatagcaaggatgtgctgtctctcacaggcagccactgacaagcagcggaggaatcgcac aagcaataaaggatattcttgatggaatcagcgcgtcggaaaggagacatgaacaaagtcgaatatgtg cagtgcttccaaagaagcactgtgtaaaataatctgaacctccaaaaatggccggagaaagacggctgct ttcagtcgggttttaacggaggagactgttttagtaaaattataacgggcttgttggaattcgaagtcacctag aatacctcgaataatgattcgaagtagtgaggaaacagcccgctgttcagatgtcaacaaaagtgttg atccaattctgcagaaaaaagccaagaacttagatgcaatcaccacacctgacccactacaaatgcctct

[0416]

		ctgctcaccagctgcaagcccagaaccagtgctgacacatgactaccatctaatctgcggtcttt aaggagttctccagtcacccctgctgacttcggcagatgtctggagggcgaagcgggggtggcggc agcggcgggtgagagatcagtgccgggggtccggggcggaggtctgcaggaaactctggaccct gggggtatattagcccagctctccgtgctgcaactgcattctaactcaccgcagttgtgtctcaagga aaagtgtatggattacttcatttaacgccaaactacattgtgtgaaaactaatctttacgataccaagg agcagttacacaattatcaacagaaccgcatcctcgtcacattaccgatatgcctctgaaactcagct gacatgtaatatcttaacattcgtcaactggaacaaaacgtgtatggcatcacatcatctctgacttctc cagaaaaaccacaaattgtctgtatcgtgaatggggaaaaaaatgcgctgtgaatggacgggg ccgggagactcacctcagacgaactcacccttaagtcagagtgggcgacacataaattgccgactgc aaagcaagagagataccccacttctgcaccgtcgaacttcaactgtgtacttctgaacattgaggtgt gggtggagggcggagatgccttggcaaggttactcggaccacatcaactttgatccgctcacaagggt aaaccgaacccacccacaacctgtcctcattaattcagaggagctaaagtctatactcaagtaacttga cgaatccctccataaagggtgtattattctcaagtataacatccaataggaactaaagatgcttcaactgg tcacagatccaccggagacaccgcctctacaaggctatcgttcacccgtgcagatcttaagccttcac cgagtgtgttcagaaatccgatgcataaaggagcggcaagggtattggagcgtatggagcgaaga agcttccggcattacctacggagacagcccttgaaagcacctcttctgtacaaaatcgaatctctcac actcagggtcaccggaccgtcagctgtgtggaagactttgccaccattcgggcaaatggaagatact ggattatgggtcacactgaccgctggaaggtcactgcagaactatacagtaaacgccaccaactga cagtcattctactaacgatagatatttagcaaccctgactgtacgaacctgtgtggaactcgtacggc cgtactgactatccctgtgtgactttcaggtaccacccctgttatgagctgaaggccttccataaggat aacatgctatgggtcgggtgaccacaccaagggaagcgtcaaaaagtataattctgagtggtcgttct ggcggacaaaggcccatgtattacagactggcaacaggagacgggacagttcatcggacatactgcg cggcaatctagctgaagtaaatgctacttatcaccgtcacccagctctacgccgacggccggcctc caggtgcaatcaaggcttacctaaagcagccctcctcaaggggcccaactgtgagaacaaaaagggt aggttaagatgaaggcgtcctgaggtggatcaactgccagtgacgtacagaacggtttcattcgaact acaccatctttacaggacgacatcattgggaatgagacagcagtgacgtgattctccatacgaataca cgctcagcagctgacgtcggacacattgtacatgctcagatgctcatatacagcgaaggaggaa ggatggcctgagttcacctttaccacccctaagttcgtcaggggcagattgaagcaattgtgtgccgt atgctgccttctcttacgacactgctgggtgttctctttgtttaataagcgggacctcatcaagaaaca catttgcctaattgtcccgaaccagcaaaagtcacatagccagtgaggccctcactatccccccgtc ataattttaatgaaggatcagatgtacagcgacggcaattttacagacgtgtccgtcgtcgaatagaag ctaattgataagaagcccttctgaagacctgaatccttgactattcaaaaaggagaagatcaataccg aagggcactcctcaggagataggggcgacagttgcatgtctcatccgtccctctatcagctccagcgat gagaaacgagcagccagaatactagtccactgttcagtagcagcagtgatttcacagtgctatagaca tcaggtcccaggtgttcaggtttctcaggagtgatctaccagccgtgttagactcagaagacgcc agaagacctgacgtgtgaccacgtggatggagtgatgcatctgcccggccgcaatactttaag cagaactgttctcagcatgaatcagccctgacatctctcattggagcgaagcaaacaggtgtcaagcgtg aacgaagaggatttcttgcgttaagcaacagatatctgaccacatctcacaatcgtcgggaagtggaca aatgaagatgtttcaggaggttagtgccggatgctttggcctggcactgagggtcaggtggaagat tcgagacagtggtatggaaagccgtacagatgagggaatgccaaaagctacctcccaaacctgtc ggcaggggaggatattatgccacag (서열 번호: 136)
scIL-12	IL-12-Rβ1	atggccttaccagtgaccgccttctcctcgcgcgtggcctgtgctccacgccgccagggccgatctggga gctcaaaaaggtattatgtgtcgaactgactgtacccggacgcaccagggagatgtgtgttga cctcgacacccccgaagagcagggattacatggactttgaccagtcagtgaaatcctgtggtcgg gaaagacctgactatccaggtgaaggagttcggagatgctggacaatatacatgccacaaggcgggg aagttttgagccattccctcgtcgtgcataaaaaaggatgtatttggagcactgatatttcaaaa

[0417]

- 108 -

		aacttccgagggagctctgagctcgacttgacacagaactgtctttagaggatgggataggtgtaaggctaagatg (서열 번호: 137)
scIL-12	IL-12-Rβ2	atggccttaccagtgaccgcttgctcctgctgctgctcctgctgctcagccgccaaggccgatctggagctcaaaaagatgtttatgtgtcgaactgactggtaccggacgaccaggggagatggtgtgtgacctcgacacccccgaaggagacgggattacatggactttggaccagtcagtgaaagctctggctgggaaagaccctgactatccaggtgaaggagttcgagatgctggacaatatacatgccacaaggcgagggaagtgttgagccatccctctgctgctgcataaaaaaggagatggtattggagcactgatattctgaaagaccagaaggaaacccaagaacaaaactttctgctggtgagggccaagaattacagtggaagattcacctgttggtgttaaccacaatctctaccgatcttacctttccgtcaaatcaagtcggcgagcagcgatccacagggctgacgtgcggcctgctccacactaagcgcgagagagtgctgggtgacaacaaggaaatcagtagtactcgttgagtgcaaggagactgcatgccctgcccagaggaatcattaccgatcgaagtaatggtggtatgctgttcacaaaactgaagtatgaaaactacacttctcatttttcataaggagacattacaagcctgacctccaaaagaactcccaacttaaacactcaagaaatagccgtcaggtagaggtgctcgtggaggtacccgatactggtcaacgcccactcatatttctccctgacgttctgtgtgcaggtgcaggggaaatccaaggaggagagaagaaagacagggctttacagataagacatctgcccactgtcatctgcagaaaaatgcctctatatcgtgcggagcccagagaccctactatctagtagctggagcgagtggtgctagtgtacctgtctgggctcaaccagcggatccggaaaccgggttctgcggaggggagtagaaggagacgaatctgccagtgctaccccgcacccggcgatgtttccctgctccatcatagccagaatctgctcagagcggtcagcaacatgctacagaaggccggcagaccctagagttttacccctgcacctctgaggaaatcgatcacgaagacatcaccaagataagactagcaccgttgaaagcctgtctccattggaactcaaaaaatgaatctgtctgaattccagagagacatctttatcactaaggaggtgctcgcagagtcggaaaactcttcctatgagccctgtgtgagtgcaatctacgaggtatcaagtgatcaagtgaattcaaaacgatgaacgcaaaactgttgatggatccaaaggcagatatttttgatcagaacatgttagctgtgatcgagcgtgatcgaagcactcaactcaactcagagacagtcocccagaaagtcctcctggaggagcctgactctacaagacgaaaattaagctatgcattctgttcacgcttcaggagagacggccgtaacaaatgaccgtgtgatgagctatctgaacgcttctgtgaggcggaagcggggtgcccgcagcgcggtggagatcaggtgcgggggtccggggcggaagtctcagaagattgacgctgtaagcgaggagatgtcacagtgaaagccagtcacgtgattctctcggaaagcagagttaatatcactgctcctaaaggccaaggcaggcgtctttcactactccggagaataagctcatcctgtacaaggttgaccgagaatcaacttccatcacggtcactctcgaattcgaggtgacaggcgtgcccgtggtagcagctgatttggtagcaaaactgcctgcatcaactctgacgagattcagatctgtgagctgaaatttcgttggtgcgtggctccagagcagccacagaacctcttattcagaaaaggagcagggcacaggtgccgtgacctggagcgcgtcgagacactcacctgtacactgaatatacgtgcagctgtctggccaaaaaacctcacctggcagaagcaatgcaaaatatctattcgactacctggacttcggcataaacctcacccagagtcgccagaagcaatttcacagcaaggtgaccgctggaactctctggcagctcctcatctcctcagcacctttacgtttctggacatgcttgacccttaccctcctggacatacggatcaagtttcagaaagccaggtgtgacgttgacacctttactggcgagacgagggtttgtctgttgaaacgcttcgggtatgcccatctaacagccgctgtggaatatggtcaacgttaccaaaaggcaaggcagacacgatctgttgatctgaaacctttacagagatgagttccagattagtagcaagctacactgtataaaggatcatggtccgactggtcagagtcactgaggggccagacactgaggaaagcccaccggcatgttgagctctgtagatgaagagcacattgactacagccggcagcaaatgacctgttctggaagaattgagtgtagcgaagctagagggaagatctactactaccaggtaacctccaaggactaacagggggaaagctatgactcaaaatatcactggacatacctcgtgaccactgtatccctgtacggcaattggcagtgccgttagcgcagcaaatccaagggaagtgtttaccacaagaatcaacattatgaacctgtgtgaagctgggctgttagctccccggcaggtcagcgcgaactccgaaggatgataatcttggacctgcaacccccgtaaggatccctccggtccaggagtaggtggagtgagggaactcatctgaggcgatacacaggtaccgtgaactggctcggagtcggccctacaactgagcgccctgatctctgagaatatcaaggctatattgttagattcgc

[0419]

		gtgtatgcattatcgggtgatcagggggtgtctcaagcatattggcaattcaaaacataaggcccccactc agtgccccacatattaatgctatcaccgaggaaaagggtcaattctcatcagctggaactcaatccagta caggaaacaatgggtccttacttattataggatctactgaaaggagagggtattctaattccagccgca actttgtgaatccctacagagtgctccagaaacagtcacccaatcaattcttacagccagagtgacatat gtctctggatgactctctgaccgagccggagaatcagccacggaaagagagggtttttgtcttc agggaaggcgaactggatggccttggtgccccttccattgcatcgcaataattatgctggcatcttttag tactactactttcagcaaaaagtgttctgactctgcccctgcccctcagtggtgtagcagagaaatt ccagaccctgcgaattccacatgcccgaataatccccatagctgaggagagaccagctgctcttag ataggctgctgattgactggccaactccgaagatcctgaaccactgttaattagtgaggtattacatcaggt gacaccagttctcagcatcctctgttcaactggccgagcagagaaaaaggcacaagggcatcaa gctagcgaaaaagatatgcatagtgctctgctcctcctcctccgaggcactgagcagagatcac ggcagctgctgcatctgtacaaagtgttggaaatctgcggatcggaccggaagcccgaagaatcccgtg cccgtggaccgtcctcctgctggcacttgcctactacgatgggtacccctcctaatacagacgacct gcctagccacgaagccccctgctgactcttggaagaactggagcccagcacatcctgtccgttt tcccatctagctcattgacccactaccttttctgtggagataattgactctgatcaactgaagatgagat ggattccctgatgctt (시열 번호: 138)
IL-4	IL-4Ra	atggccttacagtgaccgcttctcctgctgcccgtgctgctccacgccaggccgcacaagt gtgatattacactcagaataatcaagaccctgaacagcctaaccgagcagaaaactctgtacggaa tgaccgttacatcatcttcgagctagtaagaatacaactgaaaaagagagcttttctgtgcccaca gtctgaggcagcttttattcacatcacgagaagacacccgggtgcttgggcaactgccaacagtttcat cgccacaacacagctgatcattctgaaagcggctggacaggaatctctgggattagctggcctgaattc ttgccctgtgaaaggagcgaaccagagcactctggagaactctggaaacacttaagacaattatgaga gagaagtactcaaatgctcctctctggagcggaaagcgggggtgagcagcggcgggtgagagatc aggtggcgggggttccggggcggaaagtctgcagatgaaagtctgcaggaaccgacctgctgagc gattatatgacattagcacctgcgaatgaaaatgaacggcccaccactgcagcaccgaactgcgcc tgcctgtatcagctggtgtttctgctgagcgaagcgcatacctgattccgaaaaacaaggcggcggg ctgctgtgctcctctgctgatgatgatgagcgggataactataccctgcatctgtggcgggcc agcagctgctgtggaaaggcagctttaaccgagcgaacatgtgaaaccgcccggcggcgaacctg accgtgcataccaaacgtgagcgataccctgctgctgacctggagcaaccgtatccggcgataactatct gtataaccatctgacctatgctgaacatttgagcgaagacatccggcgattttgcatttataacgtg acctatctggaaccgagcctgagcattggcggcagcacctgaaaaagcggcattagctatcgccgcgc gtggcgcgtggcgagctgataaacaccactggagcgaatggagcccagcaccaaatggcataa cagctatcgcaaccgtttgaacagcatctgctggcggtgagcgtgattgtgattctgctgggt gtgctgctgctatgtgagcattaccaaaataaaaaagaatggtggatcagattccgaaccggcg gcagcccgctggtggcgtattattacggatgagcagggcagccagtggaaaaaagcagccggcg caggaaaccggcgaatggccgattggaaaaactgctgaccaaactgctgctgctttctggaacata acatgaaacggcagatgaagatccgataaaggcgggaagaaatgccgtttcaggcagcggcaaaagc gcgtggtgcccgtggaaattagcaaaaccgtgctgtggcggaaagcattagcgtggtgctgctg gaactgtttgaagcggcgtggaatgcgaagaaagaaagaaatggaagaaagaaagcagcttttgc gcgagccggaaagcagccgcatgttttcaggaagcggcgaagcattgtggcgcgctgaccga aaacctgtttctggtatgctggcggaagaaagcggcgttttccagcagatattggcgaagctg ctgctgcccggagcggcagcaccagcgcgcatatgcccgtggatgaatttccagcgcggcccga agaagcggcggcgtgggcaaaagacagccgctgcatctggaaccgagccggcggcggcggcggc ccagagccggataacctgacctgacccaacccgctggtgattggcgaaccggcgtatcgca gcttagcaacagcctgagccagagcccgcccggcgaactggccggatccgctgctggcgc catctggaagaagtgaaccggaaatgccgtgctggcgaactgagcgaaccgaccacgtgcccga

[0420]

		gcccgaaccggaacctgggaacagattctgcccgaacgtgctgcagcatggccggccggccg ccggtgagcgccgaccagcgctatcaggaattgtgcatcggtggaacaggcgccaccagggc gagcggtgtgtggcctggcccggcggaagcggtctataaagcgtttgacagcctgctgcga gcagcgcggtgagccggaaaaatcggtttggcgcgagcagcgccgaagaaggctataaacgttt caggatctgattccggctgcccggcgatccggcgccgggtgcccgtgctgtttacctttggcctg atcgcgaaaccggcgcgagcccgagagcagccatctgccgagcagcagccggaaacatctggcct ggaaccggcgaaaaagtggaagatatccgaaaccggcgtgccgaggaacagcgaccgatccg ctggtgatatgctggcgagcgcatgtgtatagcgcgctgacctgccatctgtcgccatctgaaaca gtgccatggccaggaagatggcgccagaccgggtgatggcgagcccggtgctgagcgtgctgctg gcatcgagcagcgccggccaccacccggctgcgcgccggatccgagccggcgcgctgccc tgaaagcgagcctgtgcccggcgagcctgcccggagcggtgattagcgaaaaaagcaaaagcagcag cagctttcatccggcgccggcaacgcgagagcagcagcagacccgaaaattgtgaattgtgag cgtggccggacatatgcccgtgagc (서열 번호: 139)
IL-4	IL-2Ryc	atggccttaccagtgaccgcttgcctctgcccgtggcctgtgctccacggccgagccgcacaagt gtgatattactccaagaaataatcaagacctgaacagcctaaccgagcagaaaactctgtacggaa ttgaccttaccgatatcttcgagctagtaagaatacaactgaaaaagagacgtttgtcgtgccgaca gtcctgagcgagttttatcacatcacgagaagacacccgggtgcttggggcaactgcccaacagtttcat cgccacaacacgctgatcagattctgaagcggtgacaggaatctctgggattagctgacctgaattc ttgcccgtgaaggagcggaaccagagcactctggagaactctggaacgactaagacaattatgaga gagaagtactccaatgctctctctgagcggaagcggggtgagcgagcgcggtgagggatc agggtgccccgggtccggggcggaagtctgcagctgaacacaattctaccctaacgcaacg aagacactaccgagatttttctactactatgccactgattcccttccgtgcagcttgcgctgcca ggaagtgcagcttctctttaattgtgatatgaaattgacatggaattctgagcggaaccgagccaa ccaattgacattgactactggtataaaaaactagataacgacaaggcgagaaggttccactactattt agcgaggaataaactctggtgacagctgcagaagaagagatccatctgaccagaccttgcgtg agctccaggtatccaggggaaccacggcgcaagctaccgaatgctaaagctgcaaaatctgttatccc atggcgacctgagaattgacacttcataagctgctggaatccagctggagctcaattggaacaaccgtt cctcaaccattgctgagcagcctggtgcagtacagaaccgactggaccatagttgacggagcagagt gtcgattatgacacaattctcactacccagtgacggcgagaaggtacacatttagagtaaggag tcggttaactccctgtgccccggcgcccaacactgagtgagtggtctatctattactggggcagca acacgtccaaggagaaaccttttctgttgcctggaagctgtgtgattcagtaggctctatggattaatca tcagcctctgtgtgtatttttggctgagcgacaatgccagatcccactctcaaaatctggaaga cctgtgacggagtatcacggcaacttcagcgctggtctgagcgtctaaaggcttgcggagacccgtc agcctgattacagtgcgcttatgctgtgagcgagataccactaaaggagggagccctgtggaagg accgggggcatccccgtgtaataacactaccatactggggccccctgctataccctaaagcctgaaa ct (서열 번호: 140)
IL-4	IL-13Ra1	atggccttaccagtgaccgcttgcctctgcccgtggcctgtgctccacggccgagccgcacaagt gtgatattactccaagaaataatcaagacctgaacagcctaaccgagcagaaaactctgtacggaa ttgaccttaccgatatcttcgagctagtaagaatacaactgaaaaagagacgtttgtcgtgccgaca gtcctgagcgagttttatcacatcacgagaagacacccgggtgcttggggcaactgcccaacagtttcat cgccacaacacgctgatcagattctgaagcggtgacaggaatctctgggattagctgacctgaattc ttgcccgtgaaggagcggaaccagagcactctggagaactctggaacgactaagacaattatgaga gagaagtactccaatgctctctctgagcggaagcggggtgagcgagcgcggtgagggatc agggtgccccgggtccggggcggaagtctgcagggcgcgcgcgcgccgagccgaaccc agccgcccgtgaccaacctgagcgtgagcgtggaacacgtgacccgtgattgacctggaacccgc cggaagcgcgagcagcaactgcagcctgtgtattttagccattttgcgataaacaggataaaaaatt

[0421]

		gcccgcgaaccgccgcagcattgaagtcgcgctgaacgaacgatttcctgcagtgccgcagcca gtgcagcaccacgaagcgaaaaaccgagcattctggtgaaaaatgcattagccgccggaagcgc atccggaaagcgccggtgaccgaatgcagtgctattggcataacctgagctatatgaatgcagctgctg ccggccgcgaaccaccgccggataccaactataccctgtattatgcacgcagcctgaaaaaattca tcagtgcgaaaacatttttcggaagccagctattttgctgcagcttgatctgaccaaagtgaagatagc agctttgaacagcatagcgtgcagattatggtgaagataacgcggcgaataaaccgagctttaacatt gtgccgctgaccagccgctggaaccggatccgcccatataaaacctgagctttcataacgatgatct gtatgtgcagtggtgaaaaaccgcagaactttattagccgctgctgtttatgaagtgaagtgaacaacag ccagaccgaaaccataacgtgttttatgtgcaggaagcgaaatgcgaaccgggaattgaaacgaac gtggaataccaccagctgctttatgtgccggcgtgctgccgataccctgaacaccgtgcgcatcgcg tgaataccaacactgtgctatgaagatgataaactgtggagcaactggagccaggaatgagcattgg caaaaaacgaacagcaccctgtatattaccatgctgctgattgtgccggtgattgtgcggcgccgattat tgtgctgctgctgtatctgaaacgcctgaaattatttttccgctgattccggatccggcgaattttta agaaatgtttggcagtcagaacgatgataccctgcatggaaaaaatatgattatgaaaaacagacc agaagaaccgtagcgtgctgctgattgaaacctgaaaaagcgagccag (서열 번호: 141)
cpIL- 4(38-37)	IL-4Ra	atggccttaccagtgaccgcttgcctcctgcgctggccttgcgctccacgccgccagccggaatacga tgagaaagagacctttgtagggctgcccagctcctgcgcagttctatagtcaccatgagaaagacacca gatgtctggggcaaccgctcagcaattccatagacacaagcagttaatccgatttctgaagcggcttgatc gtaatgtggggactagccggcctgaactatgcccccgtgaaaggaagcgaatcagctccactctgagaa cttctcgaagagcctaagacaattatgcgcgaaggtacagcaagtgcagcttgcgggaacgggtgg gcacaagtgtgatattacgtcccaagaatcatcaagactctgaactcctgaccgagcagaaaaactttg cactgagttgacagtgaccgacatattgccgctagcaaatctggagcgggaagcgggggtggcgcca gcggcgtggagatcaggtggcgggggtccggggcggaagtctgcagatgaaagtctgctgagga accgacctgcgtgagcattatgagcattagcacctgcgaatggaataaagcggccgaccaactgc agcaccgaactgcgcctgtgtatcagctggtgtttctgctgagcgaagcgatactgcattccgaaaa caacggcggcgccggctgctgtgctcctctgctgatgatgatgtgtgagcgggataatataccctg gatctgtggcgccgagcagctgctgtggaaggcagctttaaacggagcgaacatgtgaaaccgcgc gcccgggcaacctgaccgtgcataccaacgtgagcgataccctgctgctgacctgagcgaacccgtat ccggcggataactatctgtataaccatctgacctatgcgtgaacatttggagcgaatac gatccggcga ttttgcattataacgtgacctatctggaaccgagcctgcgctgctgagcagcaccctgaaaaagcgcat tagctatcgcgcgcgcgtgcgcgctggtggcgagtgctataaccacctggagcgaatggagcccg gcaccaaatggcataacagctatcgcgaaccgtttgaacagcactgctgctggtggcgtgagcgtgagctg cattgtgattctggcgtgtgctgctgtgctatgtgagcattacaaaataaaaaaagatgtggatcag attccgaaccggcgccgagccgctggtggcgattattattcagatgcgagggcagccagtgaggaa aaacgcagccgcgcccaggaaccggcgaatgcccagcttgaaaaactgcctgaccaactgctgcc gtgctttctggaacataacatgaaacgcgatgaagatcgcataaagcgcgaaagaaatgccgtttcag ggcagcgcaaaaagcgctggtgcccgtggaaattagcaaaaccgtgctgtgcccgaagacattag cgtgtgctgctgctggaactgtttgaagcgccggtggaatgcgaagaagaagaagtggaagaag aaaaagcagcttttgcgagccggaaaagcagccgcgatgttttcaggaaggccgcgaagcattg tgccgcgctgaccgaaagcctgtttctgctgctggtgcgaagaaacggcgcttttccagcagga tatggcgaaagctgctgctgcccgcgagcggcagcaccagcgcgcatatgccgtggatgaattcc gagcgcggccgcaaaagagcgccgctggtggcgaagaacagccgctgcatctgaaccgagccc gcccgcgagccgacccagagccggataacctgacctgaccgaaaccccgtggtgattgctgggca acccgcgctatcgcagcttttagcaacagcctgagccagagccgctgcccgcgaactggcccgat ccgctgctgcccgcctatctggaagaagtgaaccggaatgccgtgctgcccgcagctgagcgaacc gaccacgtgcccagccggaaccggaacctggaacagattctgcccgaactgctgagcagctg

[0422]

		gcaggtggcagccagtcgagcaccacgaaagcgaaccgagcattctgtggaataatgcatta gcccgcggaaaggcgatccgaaagcgcggtgaccgaactgcagtcattggcataacctgagctata tgaatgcagctgctgccggccgcaaccagcccgataccaactataccctgtattatggcatcgc agcctggaaaaaattcatcagtcgaaaacatttttcgcaaggccagttttgctgcagctttgatctga ccaaagtgaagatagcagcttgaacagcatagcgtcagattatgggaagataacgcggcgaat taaacggagctttaacattgtgccgtgaccagccgctgaaaccgcatccgcatataaaacctga gcttcataacgatgatctgtatgtcagtcggaaaaccgcagaacttattagccgctgctgtttatga gtggaagtgaacaacagccagaccgaaccataacgttttatgtgcaggaagcgaatgcgaaac ccggaatttgaaagcaacgtgaaaacaccagctgctttatgtgccggcgctgctccgataccctga acaccgtgcgcatcgcgtgaaaaccaacaactgtctatgaagatgataaactgtggagcaactggag ccaggaatgagcattggcaaaaacgcaacagcacccgtatatactgctgctgattgtccggtga ttgtggcgccgctgattatgtgctgctgctgtatctgaacgctgaaaattattttccgctgattccgg atccggcgcaaaatttttaagaaatgtttggcgatcagaacgatgataccctgattggaaaaatatgatt tatgaaaaacagaccaaagaaagaaaccgatagcgtgctgctgattgaaaacctgaaaaagcgagccag (서열 번호: 144)
IL-10	IL-10R1	atggccttaccagtgaccgcttgcctcctgctgctgctgctccacgcccagggccgtcaccg gacagggtactcaactgaaatagtgcacccattttcaggaatctcctaactgtgaggagacttac gcatatcattttcgtgtaaaaacattttcagatgaagatcaactgataacctgtttctaaaaagagag cctgctgaggaattcaagggtctatctgctgctcagggcctctccgaaatgattcaattctacctcgaagag gtgatccccagggcgaagaccagaccagacatcaaggcccgacgtgaattctgtggggagaatctg aaaacgctcagagctgactcagaggtgcccaggtttttacctgtgaaaacagagcaagccgttga gcaggtcaagaaacgttttaataagcttcaggaaaaaggatctataaggcaatgtccgagttcgacatatt cattattacattgaggtctacatgaccatgaagatccggaactctgagggcggaagcggggggtgcggc agcggcggtggaagatcaggtgagcggggggtccggggcggaagtcgagcatggaccgagctc ccaggtcctccttctgtttgttcgaagccgaattcttaccatattctgactgactcctatcccaaatcaat cagaatcaacatgttacgaggtgactgctgaggtacggaatcgaacttgaatagcatttcaactgta gccaacccctgtcttacgatctaccgctgtgacgtgacgtgtatcatagcaacgctaccgtgccagg gttagggcagttgatggcagcagacactccaattggacagttacgaatcccgaattcaggtgcgacgaggt gaatttaactgtcgggaggttaacctgaaattcacaacgggttcataattgggaagatccagctccccg gccaataatgccccagccaacgacacatagagagtatattttctattttagaggtatgagatcgcaat ccgcaaggtgcctgggaatttcacatttactataagaaggtaaaacacgagaacttctctgctcacctcc ggcgaagtgggggagttctgctgaggtgaaagccctcggtggcttcacgctccaataaaggcatgtgg agcaaaagaagaatgtatttctgactcggcagttacttaccgtgactaacgtaatacatatttttgccttgc tcctgctgtctgtgctccctgcttattgctgctgcttcaactttatgtcggaggaggaagagctgctg ccgtgctgtgttttaagaaaccgtctccttcaattttatcagccagcgccctcaccgaaacacagatact attcaccctcctgacgaagaagccttcttaagtgtccccgagctaaaaaacctgacctgacgggtc caccgatagcggtttgttagcaccaaaccatcctgcaaacggaggagcccgagttctgctcctgac cacaccacaggtgacagaacgttgggaacagagagccccagtcctggggattcctgttcgtcag gtctgtatgaatgacagatagcggaatttgcctgcaaggccgagcctgtcacctcaaccgggtccgac ctgggagcagcaagtagatctaactcccgggcgaggtgactccggcatagacctgtacagaattc ggaagccggcggtgacacacagggcggtcctgctggtgccaccattcccaccagagcccgag gtccctggcgagagagaccctgacgctgctttcaaggctatctgctcagacacgatgtgctgaag agaaagctactaagacgggatgtctgaaggaatctccgcttacagacgattggaccgaagttcgg cagatgcctagtgtgagggcgggactacatctcccgattagcaagggtactcctgaagcaggtacca ctgaaatgacactggcctatctgctgcccctacagagcagtggaaccagccaaccgaagagtgtcc ttgctccttttaagctctgcaatgacctgggtatctcagattggaattttcacacgacctgccccctggtg

[0424]

		cagttctgtcctcgtatccacaccacagctgacagaacgttggaacagagagcccccagtcctgg gggattctctgtctcaggggtctagtatagtaccgatacgggatttgcctgcagagccgagcctgtca ccctcaaccgggtccgacctggagcagcaagtaggatctaactccgcggcagagatgactccggcata gacctgtacagaattcggaggccggcggtgacacacagggcggctccgctctggccaccattc cccaccagagccgggtccctggcggaggagaccctgcagccgtcgttttcaaggctatctgcgtca gacacgattgtctgaaagagaagctactaagacgggagtgcttgaaggagaaatccgcttacagagga ttgggaccaaagtcggcagatgcctagtggatgagcgggactacatctccgattagcaaaaggct acctgaagcagatccactagaatgacactggcctcatctgcgcccctacagagcagtggaaccagc caaccgaagagtgctcctgtcgttttaagctctgcagtgacctgggtatctcagattggagtttgcaca cgacctgccctctgggttgcgtcgcgcctcctgtggactctaggagtttaatagcgactctgtcact ctgctctcatcagtagcttacagagcagcga (서열 번호: 147)
mIL-10	IL-10R2	atggccttaccagtgaccgcttgcctcctcgcgctggccttgcctccacggccagggcgtcgcctgg ccagggagcagagtgaaaatagctgtaccactttccggcaacctaccaatagctcagagatctgc gggagtcattctccgggtgaagacattttcacaatgaagatcagttggacaacctctgttgaaggagtc actcttagaggactcaaggatcctgggtggcgaagccctgtctgagatgattcagttcactcgaaga ggtaatgccacagccgaaaaccagggacctgataaaaagctcagtcataatgattagcggagaatcga aaactctcagagctgtcgtcgaagatgccaccgtttctccctgtgagaaaggaggaggtctgtgtgg caaaagcaaaagtgtggcgaagtaaaaatgcattcaacaaactcaggagaagggtattataaggcga tgtccgaattgacatctttataattacatcgaagcctatatgacctgaagatcaggaaactctggagcgg aagcgggggtgcgcgcagcggcggtggagatcagtgccgggggtccggggcggaagctgc agatgggtaccaccacactgaaaatgtgaggatgaactctgtgaatttaagaacattctcagtgaggaaagtc ccgctttgtcgaagggaacctgaccttcacagcccaatacttatctaccgaatcttcgaagacaagtgc gaataccatttaactgaatgcgacttctcaagcctgtcgaatgagcgtacatacactcgggttcgtcc gaatttgccgacgagcactctgactgggtgaatataaccttctccccgtcgtatgatactataattggcca ccaggtatgcgaagtgaagtgttgacagattcgtgcacatgagtttctgcccccaaatcggaaacga gtacgagacctggagcagatgaagaatgtctcaactctggacataatgttcagtattgaaaaacggaac cgacgagagatttcagatcactccgagatgattcgaagtctcggaaacctcgagccttgacaactta ctgtgtccaaagtgcgcggctttcctcctgaccggaacaggcaggagagtggtcagaaccggtgtgtgag cagaccacccagcagacagtagtaccagctggatgtagctgtgatccttatggcctccgtttcatggtt tgtctagctttgttgggtgtttgccccttctatggtgcgtctataaaaagaccacaatagcgttttcacatgaa acagccttcacagcactcaaggaggtctcgggcatcctcatcacataactcgtgttcttctcctcc cctgagtgacgaaaaagatgtgtttgataaactgtccgtgattgcagaagacagtgagtcggcaaacaga atccaggagatagttgcagcctgggtacgcctccggacaggggcccccagagc (서열 번호: 148)
cpIL-10(58/57)	IL-10R1	atggccttaccagtgaccgcttgcctcctcgcgctggccttgcctccacggccagggcgttactt gggctgtcaggtctgagtgaaatgattcagttctatctgaaggagttatgctcagggcggagaaccaaga cccagacatcaaggcccatgtgaactctctcggggagaatctgaaaacactgcgactgcggttaagacgtt gccacaggttctcactcggaaaataaaaagcaaggccgtcggcgaagtgaaaaacgattcaataaact ccaggaaggggaatttacaggccatgtccgagtttgcatactttataaactatattgagccttatatgacca tgaagatccgcaatgtgtgtggaagcggcggggaggcagtgaggaggcgggtcctccctgg ccagggaactcagtcagaaaatagctgcacacactttcagggaatctcccaacatgttgagagatctga gggagccttctcgggtgaaaaccttttcaaatgaaagaccagctggacaacctctctgaaaggag agtttactagaggattcaagctcggagcggaaagcgggggtgcggcagcggcggtggagatcagg tgcggggggtccggggcggaagtctgcagcatgggaccgagctcccagtcctcctctgtttgttc gaagccgaattcttcacatattctgcactgactctatcccaatcaatcagaatcaacatgttacgaggt ggcactgctgaggtacggaatcaggtcttgaatagcattcaactgtagccaacctgtcttacgattctt

[0426]

		accgctgtgacgtgacacgtatcatagcaacggctaccgtgccagggttagggcagttgatggcagca gacactccaattggacagttacgaataccgattcagttgcacgagggtgacttaactgtcgggagtgtta acctgaaattcacaaagggttcatattgggaaagatcagctccccggccaaaatggcccaaggcaaa cgacacatcagagatataattttctattttagagatagatcgaatccgcaagggtgcttgggaatttc acatttactataaagaaggtaaacacgagaactctctgtcaccctccggcgaagggtgggagtctgc gtgcaggtgaagccctcgtggttcacgtcccaataaaggcatgtgagcaaaagaagaatgtatttctt gactcggcagtaactttaccgtgactaacgtaataatttttgccttgcgtcctgtctgtgtccctggc ctattgctgctgcttcaactttatgtcgggaggaggaaagctccgtccgtgctgttttaagaaac gtctcccttcatatttatcagccagcgcctcaccgaaacacaggatactattcacccctgacgaagaa gccttcttaagggttccccgagctaaaaacctcgaactgcacgggtccaccgatagcgggtttgtag caccaaacatcttgcacacggaggcccgattctgtccctgacacaccacaggtctacaga acgttgggaacagagagcccccagtcctggggattcctgttcaggggtctagtaatagtaccgtag cgggatttgcctcagggagccggcctgtcacctcaaccggctccgacctgggagcagcaagtggatc taactcccggggcaggtactccgcatagacctgtacagaattcgaagccggcgggtgaca cacaggggcgtccgtctggccaccattccaccagagccggggtccctggcggaggagaccct gcagccgtcgtctttcaaggctatctgtcagacacgatgtctgaagagaaggctactaagacgggatg tcttgaagggaatctccgcttacagacggattgggacaaagtcggcagatgcctagtgtatgagggc ggactatctctccgattagcaaaaggctactgaagcaggtatcactagaatgacactggcctcatc tgccgcccctacagacagtggaaccagccaaccgaagagtgtcctgtctcgttgaagctcttcagtg acctgggtatctcagattggattttgcacacgacctcgcctctgggtgtcgtccgctcctgtggac tcttaggaagtttaatagcgatctcgtcactctgcctctcatcagtagcttacagagcagcgaa (서열 번호: 149)
cpIL- 10(58/57)	IL-10R2	atggccttaccagtgaccgcttgcctcctccgctggccttgcctcctcacggccaggccgggttactt gggctgtcagcgtctcgaaggaaatgattcagttctatctgaagggttatgcctcagcgggagaacaaaga cccagacatcaaggcccatgtgaactctctcggggagaatcgaaaactgcgactcgggtaagacgtt gccacaggttctacccctgcgaataaaagcaaggccgtcggcgaagtgaaaacgattcaataaact ccaggaaaaagggaatttcaaggccatgtccgatttgatatttataactatattgaggcttacatgacca tgaagatccgcaatgtgtgtgtggaagcgcgggggagcagtggggagcgggtcctccctgg ccagggaactcagtcagaaaatgctgcacacacttccagggaactcctcccaactgttgagagatctga gggacgcttctctcgggtgaacactttttcaaatgaagaccagctgacaacctcctctgaaggag agtttactagaggatttcaagtctgaggcgggaagcgggtgtgcgcagcggcgtgaggatcagg tgccgggggtccggggcgggaagtctgcagatgtaccaccctgaaaatgtgaggatgaactctgt gaattttaagacattctccagtggaagtcctcgttttgaagggaacctgaccttcacagcccaata cttatctaccgaatcttccaaagacagtgcatgaataccactttaactgaatgcgacttctcaagcctgtc agtatggcgtatcacactgcgggttgcgtccgagttgacgagcactctgactgggtgaatataacct tctgccccgtcgtatgatactataattggccaccaggtatcaagttgaagtgttgacagattcgtgcacat gaggttttctgccccaaaatcgagaacgagtagcagacctggagatgaagaatgtctacaactcttga catataatgttcagttatgaaaaacgggaaccgacgagaagtttcagatcactccgagtatgatttgaagt cctgagaacacctgagccttgacaacttactgtgtccagtgccggctttctcctgaccggaacaagg caggagagtggtcagaaccggtgtgtgagcagaccaccacgacgagacagtagccagctggatgta gctgtatccttatggcctccgtgttcaggttcttagctttgttggtcttttgccttctatgtgcgtctat aaaaagaccatacgcgttttccctagaacacgcttccacagcactcaaggagtttctgggcatcc tcatcacatacactgtgttcttctctccccctgagtgacgaaaacgatgttttgataaactgtccgtgat tcagagaagacagtgagtcggcaaacagaatccaggagatagttgcagcctgggtacgcctccgggaca gggccccagagc (서열 번호: 150)

[0427]

tdIL-10	IL-10R1	atggccttaccagtaccgcttgcctcctgcctgctgctcctcagccgccagggcgtctccggg acagggaaccagagcgaaaactcctgcactatcttctgcaacctcccgaatgctgcgagacttgc gcgacgattctcaagggtgaagacgttctccagatgaagatcaactggacaactattgctgaagaat ctctgctcgaaggatttcaaaagatacctggatgtcagcactgagcagatgatccaattttacctggagg aggtcatgctcctcaggtcgaatcaggtatcctgacatcaaggccacgtgaacagcttggagagaatctt aagacccttagctgagacttagacgtgtcaccgcttctgcccgtcgaataaatacaaaagcgtgga acaggttaagaacgcttttaataagctcaggaataaggccattataaagctatgagtgaattgacatttca ttaactatattcagggcctatatgacaatgaaattagggaacggggagggcgggagggcggcggcgt caggcgggtgggggtcctcctccaggtcaaggaaacacaatctgagaactcctgcacacactcccgca atctaccaaacatgctcagagatctcagggacgcttgcagtgagtgaactttctccagatgaaggatc agctgacaaatctactgctgaagaaagcttgcctgaggattttaaagctatctgggtgtcagggccttatc ggagatgatccagtttacttggaggaggttatgctcagggcgaataaccagaccgatatcaaggctc atgtgaattccctcgtggaacctaagacgttacgctgctcagaggtgtcgtcgttcttccatg cgagaataagttccaaagccgtgagcaggtcaagaatgctcctaataagctccaggaaggaggatata caaaacaaatgagcgaattgacatttcatcaactacatagggcctacatgacctgaagatccggaactc tggagcggagagcgggggtggcggcagcggcgggtggaagatcaggtggcgggggtccggggcg ggaagtctcagcagggaccgagctcccgatcctcctctgtttgttcgaagccgaattcttaccatatt ctgactggaactctatccaaatcaatcagaatcaacatgttacgaggtggcactgctgaggtacggaatc gagcttggaaatgacatttcaactgtgacaaacctgtcttaccatctaccgctgtgagcgtcggacctgt atcatagcaacgctaccgtgccagggttagggcagttgatggcagcagactccaattggacagttac gaataccgattcaggtgtcagcaggggtgacttaactgtcgggaggttgaacttgaattcacaacgggttc atattgggaagatccagctcccccgcgaataatggcccgagccaacgacacatacagagatatatttc tcatatttagagatgagatgcgaatccgcaaggctcgtgggaatttcacatttactataaaggtgaaaa cacgagaacttctcctgctacctccggcgaagtggggaggttctgctgacgtgaaagccctcgtggtg cttcacgctcgaataaagcatgtggagcgaaggaaggaatgtatttctgactcggcagtaacttaccgtgac taacgtaatatatttttgccttcgtgctcctgctgctgctgctccctgacctattgctggcgttcaactttag tgcggagggaggaagagcgtccgtccgtgtgtgttgaagaacgctccttctattttatcagccagc ccctcaccggaacacagagatactattcacccttgacgaagagccttcttaaggtgtcccccggagc taaaaaacctgacctgcacgggtccaccgatagcgggttggtagcaccaaacctcttgaacaccga ggagccccagttctgctccctgatccacaccacagcgtgacagaacgttgggaacagagagccccc agtcctgggggattcctgttctgtaggtctgtagatgacgtagcgggatttgcctgagagagccga gctgtgacctcaaccggtccgacctgggagcagcaagtaggatctaactccgcgggcaggtgact ccggcatagacctgtacagaattcggaaagccgggggggtgacacagggcggctccgctctgggc caccattccccacagagcccagggtcctgagcgaaggaccctgcagccgtgcttttcaaggctatc tgcctgagacacgaggtgctgaaggagaaagctactaagacgggaggtgttgaaggagaaatccgcttaca gacggattgggaccaaagttcggcagatgctatggtgagcgggactacatctcccgcattagcaa agggtacctgaagcagatccactagaatgacactggcctcatctgcccctcagagacagtgga accagccaaccggaagagtggtccttgcctttaaagctcttgcagtgacctgggtatctcagattggagttt tgacacagacctgccccttgggttgcgtcggcctcctggtggactcttaggaagtttcaatagcgtatc gtcactctgctctcatcagtagcttacagagcagcga (서열 번호: 151)
tdIL-10	IL-10R2	atggccttaccagtaccgcttgcctcctgcctgctgctcctcagccgccagggcgtctccggg acagggaaccagagcgaaaactcctgcactatcttctgcaacctcccgaatgctgcgagacttgc gcgacgattctcaagggtgaagacgttctccagatgaagatcaactggacaactattgctgaagaat ctctgctcgaaggatttcaaaagatacctggatgtcagcactgagcagatgatccaattttacctggagg aggtcatgctcctcaggtcgaatcaggtatcctgacatcaaggccacgtgaacagcttggagagaatctt aagacccttagctgagacttagacgtgtcaccgcttctcctcggcgaataaatacaaaagcgtgga acaggttaagaacgcttttaataagctcaggaataaggccattataaagctatgagtgaattgacatttca ttaactatattcagggcctatatgacaatgaaattagggaacggggagggcgggagggcggcggcgt caggcgggtgggggtcctcctccaggtcaaggaaacacaatctgagaactcctgcacacactcccgca atctaccaaacatgctcagagatctcagggacgcttgcagtgagtgaactttctccagatgaaggatc agctgacaaatctactgctgaagaaagcttgcctgaggattttaaagctatctgggtgtcagggccttatc ggagatgatccagtttacttggaggaggttatgctcagggcgaataaccagaccgatatcaaggctc atgtgaattccctcgtggaacctaagacgttacgctgctcagaggtgtcgtcgttcttccatg cgagaataagttccaaagccgtgagcaggtcaagaatgctcctaataagctccaggaaggaggatata caaaacaaatgagcgaattgacatttcatcaactacatagggcctacatgacctgaagatccggaactc tggagcggagagcgggggtggcggcagcggcgggtggaagatcaggtggcgggggtccggggcg ggaagtctcagcagggaccgagctcccgatcctcctctgtttgttcgaagccgaattcttaccatatt ctgactggaactctatccaaatcaatcagaatcaacatgttacgaggtggcactgctgaggtacggaatc gagcttggaaatgacatttcaactgtgacaaacctgtcttaccatctaccgctgtgagcgtcggacctgt atcatagcaacgctaccgtgccagggttagggcagttgatggcagcagactccaattggacagttac gaataccgattcaggtgtcagcaggggtgacttaactgtcgggaggttgaacttgaattcacaacgggttc atattgggaagatccagctcccccgcgaataatggcccgagccaacgacacatacagagatatatttc tcatatttagagatgagatgcgaatccgcaaggctcgtgggaatttcacatttactataaaggtgaaaa cacgagaacttctcctgctacctccggcgaagtggggaggttctgctgacgtgaaagccctcgtggtg cttcacgctcgaataaagcatgtggagcgaaggaaggaatgtatttctgactcggcagtaacttaccgtgac taacgtaatatatttttgccttcgtgctcctgctgctgctgctccctgacctattgctggcgttcaactttag tgcggagggaggaagagcgtccgtccgtgtgtgttgaagaacgctccttctattttatcagccagc ccctcaccggaacacagagatactattcacccttgacgaagagccttcttaaggtgtcccccggagc taaaaaacctgacctgcacgggtccaccgatagcgggttggtagcaccaaacctcttgaacaccga ggagccccagttctgctccctgatccacaccacagcgtgacagaacgttgggaacagagagccccc agtcctgggggattcctgttctgtaggtctgtagatgacgtagcgggatttgcctgagagagccga gctgtgacctcaaccggtccgacctgggagcagcaagtaggatctaactccgcgggcaggtgact ccggcatagacctgtacagaattcggaaagccgggggggtgacacagggcggctccgctctgggc caccattccccacagagcccagggtcctgagcgaaggaccctgcagccgtgcttttcaaggctatc tgcctgagacacgaggtgctgaaggagaaagctactaagacgggaggtgttgaaggagaaatccgcttaca gacggattgggaccaaagttcggcagatgctatggtgagcgggactacatctcccgcattagcaa agggtacctgaagcagatccactagaatgacactggcctcatctgcccctcagagacagtgga accagccaaccggaagagtggtccttgcctttaaagctcttgcagtgacctgggtatctcagattggagttt tgacacagacctgccccttgggttgcgtcggcctcctggtggactcttaggaagtttcaatagcgtatc gtcactctgctctcatcagtagcttacagagcagcga (서열 번호: 151)

[0428]

		acaggftaagaacgcttttaataagctgcaggaaaaggacattataaagctatgagtgaattgacattttca ttaactatatacaggccttatatacaaatgaaattaggacggggaggcgggagcggggggcgccgct caggcgggtgggggctctctcagggtcaaggaaacacaatctggaactcctgcacacacttcccggca atctaccaaacatgctcagagatctcagggacgcttcagtcgagtgaaaactttctccagatgaaggatc agctggacaatctactgctgaaagaaagcttgccttgaggatttaaaggctatctgggtgtcagcccttatc ggagatgatacagttttacttgagggaagttatgctcaggcagaaaaccaagaccggatatacaggctc atgtgaatttcctcgggtaaaacctaaagaccttacgcctgcctcagacgggtgtcatcggttttccatg cgagaataagctccaaagccgtagagcaggtcaagaatgccttcaataagctccaggaaggaggatata caaaagcaatgagcgaatttgacattttcatcaactacatagaggcctcatgacctgaagatccggaaactc tgaggcggaagcgggggtggcgagcggcggtggaggatcaggtggcggggggtccggggggcg gaagtctgcagatggtaccaccctgaaaatgtgagatgaactctgtgaattttaagaacattctccagt ggaaagtcccgttttctaagggaactgcaccttcacagcccaatactatctaccgaatcttccaaga caagtgcataaacacactttaactgaatgcgacttccaagcctgtctaagtatggcatcatcactgcgg gtctgtcccgaatttccgacgagcactctgactgggtgaatataaccttctgccccgtcgtatgataataa ttggccaccaggatgcaagttgaagtgttgacagattcgtgcacatgaggtttctgcccccaaatcg agaacgagtagcagacgtgacgatgaagaatgtctcaactcttgacataataatgttcagtattgaaaa acggaaaccgacgagaagtttcagatcactcgcagtatgattcgaagtctgagaacctgagccttg acaactactgtgtccaagtgcggcgtttctccctgaccggaaacaggcagagagtggtcagaaccgg tgtgtgagcagaccaccacgacgagacagatccagctggaatgtagctgtgacatcttatgacctccgtg ttcatgtttctagcttgttggcgtgttttgccttctatggtgcgtctataaaaagaccataacgcgtttc acctagaacagccttccacagcactcaaggagttcctggggcattctcacaatacactcgtgttctt ctcttcccctgagtgacgaaaacgatgtgttgataaactgtccgtatgacagaagacagtgagtcggg caaacagaaaccagagatgttgacgctgggtacgctcccgacaggggccccagagc (서울 번호: 152)
II-13	II-13Rd1	atggccttaccagtgaccgcttgcctcgtccgctgctcgtccacgcccaggccgttaacatgt ctggcgggttcgctcaccctgaccagttccccctcaaccgctctcagagaactgattgaggagctcgt caatataccacagaaccaaaagcccactctgcaatggaagtatgtgtgtctattaactgactgccgg catgtactgtgccgactggagtctttgatcaacgtgtccgggtgcagtgcaatcgaagagacgagcgg atgctgagcggcttttggcccccacaaagtggagcgtgtgtcagtttccagccttcacgtcgagatacaa gatagaagtggcaggttcgtcaaggacctgctgctcatcttaaaaaactatttcgcgagggttaggtcaa ttctggaggcggaaagcgggggtggcgagcggcggtggagatcaggtggcggggtccggggg cggaaagtctcagggcgcgcgcgcgcgccgaccgaaaccagccgggtgaccaacctgag cgtgagcgtggaaaacctgtgcaccgtgatttgacctggaaccggcggaaggcgcgagcagcaact gcagcctgtgtgtattttagccattttggcgataaacaggataaaaaattgcggcgaaaccggcgagc attgaagtccgctgaacgaacgatttgcctgcaggtggcgagccagtcagcaccacgaagcgaa aaaccgagcattctgtggaaaaatgcattagcccgccgggaaggcgatccgaaagcgcggtgaccga actgcagtgcatttggcataacctgagctatatgaaatgcagctggctgcggggccgcaacaccagccc gataccaactataccctgtattattgcatcgcagcctggaaaaaattcatagtcgaaaaactttttgcg aaggccagtattttgctgcagctttgatctgacaaagtgaagatagcagctttgaacgcatagcgtgc agattatgtgaaagataacggggcaaaattaaaccgagcttaacattgtgccgtgaccagccgctg aaaccggatccggcgataaaaaacctgagctttcataacgatgatctgtatgtgagtggaagacccg cagaactttattagccgctgctgtttatgaagtgaagtgaacaacagccagaccgaaaccataacgtg ttttatgtgcaggaagcgaatgcgaaaaccgggaattgaacgcaacgtggaagacaccagctgctttat ggtgcggcgctgctgcggataccctgaacaccgtgcgcatcgcgtgaaaccacaacactgtgctat gaagatgataaactgtgagcaactggagccaggaatgagcattggcaaaaaacgaacagcaccctg tatattaccatgctgctgattgtccgggtgattgtgcggcgcgattattgtgctgctgtatctgaaacg

[0429]

		cctgaaaattattattttccgccgattccgcatccggcgcaaaatttttaagaaagtgtttgcgatcagacag atgataccctgcattggaaaaaaatatataattatgaaaaacagacaaagaaagaaaccgatacgtgtgtg ctgattgaaaacctgaaaaaacgcgagccag (시열 번호: 153)
IL-13	IL-4Ra	atggccttaccagttaccgcctgtctctcctgcctgccttctctgtccacgccgcagccgttaacatgt ctcggcggtgttcgtccactccgtggaacagtttcccccttcaacccctctcagagaactgattgaggagctctgt caatatacccaagaacaaaaagccccactctctgaatggaatgtgtgtgtctattaaactgtactgccgcg catgtactctgcccgcactggaagtcttttgataacgtgtccggcgatgcgaatcgaaaagcagcagccgc atgctgagcggctttggccccacagggtgagcgtgtgtcagttttcagccttcacgtgcgagatataaaa gatagaagtaaccgactgttcgtcaaggagctgtctgtgcatcttaaaaaactatttcgcgaggtgtggttcaa ttctgaggcgcaaacgggggtgtgcgcgcagcggcggtgaggatcaggtgtgcgggggttccggggg cggaaagtctcagatgaaggtctcgcaggaagaccgactgcgtgagcgattatgagtcagattagcattcgt gaattgaaaaatgaacggcccgaccacactgcagcagcgaacgaactgcgctgtatcagctgtgttcttctgt gagcgaaagcgcatacctgcattccgaaaaaacaggcgccgcggcggtcgtgtgtccatctgtcatgga tgtatgtgtgtgagcgcgataactataccctggaatctgtggcgggcagcagctgtgtgaaagcgagc ctttaaacccgagcgaacatgtgaaaccgcgcgcggcggaacctgaccgtgcataccacgtgtgagcga taccctgtcgtcactgtgagcaacccglatccgcggataactatctgataacacttaccatctgcggt gaacatttggagcgaaaacgatccgcgggtttttcgattataacgtgacctatctgaaaccgaagctgcg cattgcggcgacacccctgaaaaaggcgacattatcgcgcgcgcgtgcgcgcgtggcgccagtcgtat taacaccacactggagcgaatggagcccgagcaccaaatgcgcataacagctatcgcgaacctgttgaaca gcctctgtctgtgcgtgcgtgagcgtgagctgattgtattctgcgtgtctgtctgtatgtatgtgagcatt accaaaattaaaaagaaatgtgtggatcagatgccgaaccggcgcgagccgctgtgtgtgcgattatta ttcaggatgcgcaggcgacccaattggaaaaaacgcagccgcggcaggaaccgcgaaatgtccgc attgaaaaactcctgcaaaactgtccctgcgtctgtttctggaacataacatgaacgcgatgaactcgc cataaagcgcgcaaaagaatgccgtttcaggcgacgcgcaaaaagcgcgtgtgtcccggtggaattag caaaaccgtctgtgtccgggaagcattagcgtgtgtgcctgtcgtggaactgtttgaagcgccggtggaa tgcgaagaaagaaagaaggtggaagaagaaaaaggcagcttttgcgcgagcccgaaaagcagccgcg ctgtgtcgaagagcgccggaagcgcatgtgtgcgcgctgacgaagcgtgtttctgtgactgtctgtgcg gaagaaaaacgcggcgttttccagcaggtatggcgaaagctcctctgtccgcgcagcgccagcac cagccgcgatatgccgtggatgaatttccgagcgcggcccgcaaaagacgcggccgtggggcaaa gacacgccgcgtcactgtgaaccgagcccgccggcgagcccgaccacagacccggataacgtgacct gcaccgaaaacccctgtgtattcgcgcgcgaaccgcgctatcgagctttagcaaacgactgcagccaga gccgtgtccgcgcgaactggccccgatccgctgtgcgcgcgcactctggaagaagtgaaacggaa aatgcgtgtcgtccgcagctgagcgaaccgaccaccgtgccgcagccggaaccggaacctgggaa cagattctgcgcgaactgtctgtcagcatgtgcgcgcgcgcgcgcgcgtgtgagcgcgcgacacagc gctatcagaattgtgtatgcgtgtggaacagagcgccaccacgcgagcgcgtgtgtgtgtgtgtgtgt ccgcggcgcaagcggtgtataaagcgtttgacgctgtctgcgcgagcagcgcgtgtgagcccgaa aatgcggcttggcgcgagcgcgcggaagaaagcgttataaacgtttcaggatctgattccgggtcggc ggcgcatccggcgcggtgtgcgtgcctgtgttacctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt gcagagcagccatctgtccgagcagcagccggaacatctggcgctggaaccggcgcaaaaagtga gatatgccgaaccgcccgtctgcgcaggaacagggcaccgatccgtgtgtgtgatagcctgtgagcgc gcattgtgtatagcgtgtgacctgcatctgtgcgacctctgaaacagtgtccatgtgcgcgaagatgt cgcgagaccccgtgtgtgc accaccccgtgc cgagcctgc caacgcgcagcagcagcagcagcccccgaattgtgaactttgtgaactgtggccgcgacctatgtgc cgtgagc (시열 번호: 154)

[0430]

cpIL-13(75/74)	IL-13Rα1	atggccttaccagtaccgcttgcctcctgctgctgctcctcagccgccagccggtgagcg cgggccagtttagcagcctgcatgtgcgcgatacctaaattgaagtggcgagtttggaaagatctctg ctgcatctgaaaaaactgtttcgcgaagccgctttaacggagaggtggtatctctgacctgctgagcg ctttgcgagcccgccggtgctgcccgcgagcaccgctgctgcggaactgattgaagaactgtgaaacat taccagaacagaaagcgcctgtgcaacggcagcatgtgtgagcattaaactgaccgcggtcat gtattgcgcgctggaagcctgattaacgtgagcgtgctgagcgcgattgaaaaaacccagcgcat gctgagcgcttttcccgcataaactggaagcggagcggggtgctgagcagcgcggtgagagat caggtgagcgccggtccggggcggaagtctcagggcgccgagcgccgagccgagccgaccgaaacc cagccgctgagcagcagcctgagcgtgagcgtggaagcctgtgacccgtatttgacctggaaccg ccggaagcgcgagcagcagcctgagcctgtgtattttgacctttgagcagataaacggataaaaaat tgcgccggaaccccgccgagcattgaagtccgctgaacgaacgacattgacctgaggtggcagcca gtgagc atccggaagcgcggtgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc ccggcgccgcaacaccagcccgatacctaactatccctgtattattgcatcgagcctggaaaaaattca tcagtgcgaaacatttttgcgaagccagatttttgcgctgagctttgatctgacaaagtgaagatagc agctttgaacagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc gtcccgctgaccagcccgctgaaacggatcccgcatattaaaaactgagctttcatacagatgct gtatgtgagc ccagaccgaaacccataacgtgttttgcgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc tgaataacacacagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc caaaaaacgcaacagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc tgtgctgctgtatctgaacgcctgaaattatttttgcgctgattccgagtcggcgcaaaatttttaa agaaatgtttgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc agaagaaaccgatagcgtgctgctgattgaaacccgaaaaagcgagccag (서열 번호: 155)
cpIL-13(75/74)	IL-4Rα	atggccttaccagtaccgcttgcctcctgctgctgctcctcagccgccagccggtgagcg cgggccagtttagcagcctgcatgtgcgcgatacctaaattgaagtggcgagtttggaaagatctctg ctgcatctgaaaaaactgtttcgcgaagccgctttaacggagaggtggtatctctgacctgctgagcg ctttgcgagcccgccggtgctgcccgcgagcaccgctgctgcggaactgattgaagaactgtgaaacat taccagaacagaaagcgcctgtgcaacggcagcatgtgtgagcattaaactgaccgcggtcat gtattgcgcgctggaagcctgattaacgtgagcgtgctgagcgcgattgaaaaaacccagcgcat gctgagcgccttttcccgcataaactggaagcggagcggggtgctgagcagcgcggtgagagat caggtgagcgccggtccggggcggaagtctcagatgaaagtctgaggaacccgacctgctgag cgattatgagc ctgctgtatcagcgtgttttgcgagcgaagcgcatacctgcaattccggaacaaacggcgccg gctgcgtgtccatctgctgatgatgatgtgtgagcgcgataactataacctggtatctgtggcgccgc cagcagcgtctgtggaagcgagcctttaaacgagcgaacatgtgaaaccgagcgccgcccgaacct gacctgtcataccagcgtgagcgataacctgctgctgacctgagcgaacccgatcccgccgataactat ctgtataacctatgacctatgctggaacatttgagcgaacgatccgagcagttttgcattataacg tgaacctatggaacggagcctgcaattgcgcgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc gcgtgcgcgcgtgagcgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc aacagctatcggaacgtttgaacagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc ggtgtgctgctgtgtgtgtgagcattacaaattaaaaaaagtgtggatcagattccgaacccgg cgcgagccgctgtgtgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc ggccaggaaccggcgaatcccgctggaagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc ataacatgaaacgcagatgaagatccgataaaagcgcgcaaaagaaatccgtttcagggcagcgcaaaa

[0431]

		gccccgtgcccgtggaattagcaaaaccgtctgtgcccgaagcattagcgtgctgctgctg tgaacttttgaagcccggtggaatgcgaagaagaagaagtggaagaagaaaaagcagctttt gcgcgagcccgaaaaagcagccgcgatgttttcaggaagccgcgaagcattgtgcccgcctgacc gaaagcctgtttctgctgctggaagaacgcccgttttccagcagatagtgccggaagct gcctgctgcccgcgagcgcagcaccagcgcctatgcccgtggaatgaattccgagcgcggcccg aaagaagcccccgtggaagaacacccgctgcatctggaaccgagcccccgcgagcccg accagagcccggaataacctgacctgcacgaaaccccgtggtgattgcggcaacccgcctatgc agctttgcaacagcctgagccagagccgtgcccgcgaactggcccgatccgctgctgcccgc ccatctggaagaagtgaaccggaatgcctgctgcccgcagctgagcgaaccgaccacgtgcccgc agccggaaccggaacctggaacagattctgcccgaacgtgctgagcatgagcgcggccgcgc gcccgtgagcgcgcgaccagcgcctatcaggaattgtgcatgctggaacagggcgcaccaggg cgaagcgcgtggtgcccgtgcccgcggaagcggctataaagcgttagcagcctgctgcccgc agcagcgcgtgagcccgaaaaatgcgctttgcccgcgagcagcgcgaagaagcgtataaaccgtt tcagatctgattccgggctgcccggcgatccgcccgggtccgggtgcccgtgtttacctttggcctg atcgcgaaccgcgcgagcccgagagcagccatctgcccgcgagcagcccgaacatctggccct ggaaccggcgaaaaagtgaagatatccgaacccgcccgtccgcaggaacagcgcagccgatccg ctggtggaatagcctggcagcgcgcatgtgtatagcgcgctgacctgcatctgctgcccctggaaca gtgcatatggcgaagatggcggccagacccgggtgagcgaagccgctgctgagcgtgctgctg gagatgcagcagcccgcgaccacccgctgcccgcgcggatccgagcccggcgccgctgcccgc tgaagcgaagcctgtgcccggcagcctgcccgcgagcgcattagcgaaaaaagcaaaagcagcag cagctttcatccgcccgcgcaacgcgcagagcagcagccagacccgaaaattgtgaatttggag cgtggcccgcacatatgcccgtgagc (서열 번호: 156)
IL-18	IL-18Ra	atggccttaacagtaccgctgctctgcccgtgcccgtgctgctccacgcccgcagccgctatttggc aaactgaaagtgaagcgtgagcgtgattcgaatcttaacgatcaggtgttattatcgtatcaagcacaaga ccactcttgaagatatgacagattcagactgtaggataatgccctaggaccatctttattataagcatgta taagcactctagcccgcggtatgagcagtaacgattagcgttaagtgcgagaagatttctacattcatg cgaacaacaaatcatctcttcaagagatgaacccctccgataatatcaagataccaagtcgagataat ttctttcagagctcgtccagacacgacaataagatgcaattcgaatccagcagttacgagggatactti ctgctgttgagaaggaaactgactgttcaactgactcgaagaagagagcagcgtaggggaccgat ctatcatgttactgtgcagaacgagactctgagggcgaagcgggggtggcggcagcgcggtgga gagtcaggtgcccggggtccggggcggaagtctgagccgagagctgactagccggccccata taactgtgtcgaaggggagccattctatctgaaacattgttctgctcccttggccatgaaattgaaaccac aaccaagcgtgatacaaatctagtgggtctcaagagcacgtcgaattgaacccaagatcatgtagga tcgcccctgcatgactgcttctaggttttggccgtggaattaatgacaccggtatcttcttcagatg aagaattacaccgaaatggaagctgaacgtgatacagcgaacaagcactcatgcttcacagaacgtc aggtgacctcgaaaatcgtggaagtgaagaagtcttctcagattacatgcgagaacagttactatcaaacgc tagtgaatgacacgagcctgtacaaaaactgaagaactctgctggagaacaataaaacccctactatca aaaaaatgcagaattcagagatcagggctattacagttgtgtgcttttccaccacaatgtaagctattc aatatcaccaagacgttcaacatcaccattgtggagatcgtccaacatagtaacctgtgtattgggtccta aacttaaccacgtggcagtgagctgggaaaaactgagactcaattgctcagcctgctgaacgaaga ggatgtattattgtgtgttgggaagaaatggaagtgaaccgaacattcacgaagagaagagatgc gaatcatgacaccagaggggaatggcacgcgagtaaggtcctcagaattgaaatattggcgaatcaa tctaacgtctctataactgtaccgtagcatccacagcggcactgatactaagcttttatcctgtgctga agccgatatgctgacatccccggccaggtattcacacgggaatgatcattgtgttctgacctggtg cagtagtgtgttgttactgtatgtttatctaccgctggaactgtgttctttataggcacctgacccgaa gagacgaacccctacagatgcaagacttatgacgcttctgtctatcttaagaatccggcccgaaga

[0432]

		atggagagagacacagcttctgtcgaattctccacagctctggagaagcatttggttacaagctgt gcatcttcgaaagagacgtcgtgccgtgagcgcgtgtgacgagatacattccctgacgagaagtc ccgcaggtgtatcatactctcctcaagcttcatagacatgagtgccgtacgaactcgaagcggac tcatgagctttagtcgagaggaagattatattttagtcgagttacacctgtgactgactttaccttct ccctcagtcactgaaactccttaagtctcagaggtactgaagtgaagctgataaatccctcttataata gcccgttttgagaagacattgtacctgagccagccaaacagtcagcctggacgcgatgagccga agttctgccagttctgagcagtc (서열 번호: 157)
II-18	II-18Rβ	atggcctaccagtgaccgccttgcctcgtccgtgctcctgctccacgccgccagggcgtatttggc aaactcgaagtaagctgagcgtgattcgaatcttaacgatcagctgtattcatcgaagcgaacaga ccactcttgagataatgacagattcagactgtaggataatccctaggaccattttatataagcatgta taaggactctcagccccgcgtatggcagtaacgattagcgttaagtgcgagaagatttctacactttcatg cgaacaacaaatcatctcctcaagagatgaacctccgataatatcaagataccagtcggacataat tttcttcagagatccgtccagacacgacataagatgaattcgaatccagcagttacgaggatacttt ctggcttggagaaggaacgtgactgttcaactgactcgaagaagagagcagctaggaggaccgat ctatcatcttactgtgcagaacgagactctggagcgggaagcgggggtggcggcagcggcggtgga ggatcaggtggcgggggtccggggcggaagtctgcagtttaattctctgagtcagtcagagaagaat tgcctggacatactctactagagcggaggaaggttctgcttttctgcgattaccagaaccacagaat ccatttttgcagagaatcgtcttctcctaaagcaggtccgaacacgtgccccttcagtggtcccaagc ttagtgcagcttcaatggtaccagcaaccaagcaatggcgacctctggagacatacgaaggttacc ccattattaccagataaatgcacgtacatttctgacccccagcgtcacaacagtggtatttatatgta ggcctaagatgatacaaatccctcagacgtggttctgctgaagatgattctgaggtgaagccccag accaatgcctcatgtgactctccctctcacaacagaccttctgctgggtcgaaccgagataag ctgccatcgtctcttctcagagtgatgcgagagccctgctgacatggtacaaaaaggaagctac tgcagtggaagcgtcacaaccgtattgtatgacgaagtctacgactatcaccaaggcacctacgtgctc gattatacacagctctgatacgtctccagttgactgtcggccgtgtgacgtacggaccatcgtggg ggacacaaaactgaagccgacatcctgacagtgagacacccctgaggtgagctcgggaagcc cctgactatctctgtaaagcaagattgcttcgagcaggtatttaacccctgttataagtgataaaaga tagcgatctcagtgagggtatcagtcctgaagccaaatcatcaaatcaactcgaagatgaatca ttgagcgaatatttcttgagaaggttaccagcgcgactcgcgccaaattgtctgcttcgcaaaa cagcataggcaatactactcagcgtgagctgaaagagaagcgtggtgtcgtctgttctacatcgtct cggaaacattggtacactcgtagccgtgtggccgctcagccctgctctacagcattgattgaatcgt gttgctttacagacatcagagcaagcagcagactctggcgacaaaaaggatttcgatcattcgttag ctatgtaaatgctcttatttctagcgaagctacatcctcctgagcagggaacacttatgactgtt tcagatgtgttgaataaataatggctatagcctgtgttctgagcgcgacgttcaccaggggggt gtatgctgaagacatcgtcagcatcatcaagcgtccagaggggaatattatattaagccctaactcgt caacggtccatcgttttgaactcaggtcagtgactggaactggcgtcgtgaccagacgtcaagctga ttctcatcaagttctgctatttcaagagccgagctctctcactagtcagaagcgcgtgagagtcctg ccgaccgtgacatggcggagactaaagtctgtccgccgaattccagattctgggcaagatcgggtatc atatgccctgtataaattccaaaggttttacttgaaccagctgcggtattaccagtcggaatcttcagtgaa ggggctgtctagaaccgagaccaccggaagatccagtcaccccaagaatgg (서열 번호: 158)

[0433]

[0434]

표 11a - 예시적인 항-HER2 키메라 항원 수용체 (CAR)의 아미노산 서열

CD8a 신호 펩티드	MALPVTALLPLALLLHAARP (서열 번호: 174)
HER2 scFv	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIY SASFLYSYGVPSRFSGRSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQ GTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADT SKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDVWGQGITLVTVSS SG (서열 번호: 159)
CD8a 힌지	TTTPAPRPPTAPTASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD (서열 번호: 160)
CD8a 막횡단 도메인	IYTWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC (서열 번호: 161)
CD3ζ 자극 도메인	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPR (서열 번호: 162)
완전 CAR	MALPVTALLPLALLLHAARPDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDV NTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSYGVPSRFSGRSGTDFLTITSLQ PEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTGSTSGSGKPGSGEGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPT NGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGG DGFYAMDVWGQGITLVTVSSSGTTTPAPRPPTAPTASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYTWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDA LHMQALPPR (서열 번호: 163)

[0435]

[0436] 표 11b - 예시적인 항-HER2 키메라 항원 수용체 (CAR)의 DNA 서열

CD8a 신호 펩티드	Atggccttaccagtgaccgcttgcctcctgcgcctggccttgcctccacgcgcgcagggccg (서열 번호: 164)
HER2 scFv	Gacattcaaatgacacagagtcctcatccctcagtcgacgctggcgatcggtgactataacctgcagagcttctcagagctgaataaccgctgtggcgtgtaccagcagaagccagggcaagcgccctaagcttctcattatagtcagctctcgtactcaggtgttccgtctcgtcttttctggaagtagaagtgaggaccgatttcacattgacgatcagcgttgcagccgggaagtttgcacactactgtcagcagcactacactacccaccgacatttgtaaggcacaaaagttagaattaaacgactgttccaccagcgggagcgggaacccggctctggggagggagcaggtccaactgtgtggaatccgggggtgtgtgtgtgcagccagggaggtccttgaggttgcctgcgccgcaagcggtttaacatcaaaagatacatacctcattgggtcgcagagccctggaaaggcctggaagtgtgtgcgccggtatctaccaactaacgggtgactactgctacgctgatagcgtcaagggtcgtttactatttctgcgcacacctcaaaaacacagcctacctccagatgaactctctcagagctgaggtacagccgtgtactattgcagccgtggggagggcagcgggttcacgtatggatgtgtggggcagggcgcacactgtgcaccgtgagctcatcggga (서열 번호: 165)
CD8a 힌지	Accacgacgcagcagccgcgaccaccaacaccggcggccaccatcgctgcagccctgtccctgcgcgccagggctgcgggagcggcgggggggcgagtgccacacgagggggctggacttcgcctgtgat (서열 번호: 166)
CD8a 막횡단 도메인	Atctacatctggggcgcccttggcgggacttgggggtccttctcctgctactggttatcacccttactgc (서열 번호: 167)
CD3ζ 자극 도메인	Agagtgaagttcagcagagcgacgacgccccgcgtaccagcagggccagaaccgctctataacgagctcaatctagagcgaagagagagtagatgttttggacaagagacgtggcgggaccctgagatgggggaaagcggaagaggaagaccctcaggaagcctgtacaatgaactgcagaagataagatggcgaggcgctacagtgaattggatgaagcgagcggcgaggggcagggggcacgagtgcccttaccaggggtctcagtagaccaccgaagacacctacgagcccttcacatgcagggcctggccccctgc (서열 번호: 168)
완전 CAR	atggccttaccagtgaccgcttgcctcctgcgcctggccttgcctccacgcgcgcagggccgacattcaatgacacagagtcctcatccctcagtcgacgctggcgatcggtgactataacctgcagagcttctcagagctgaatacttagagcgaagagagagtagatgttttggacaagagacgtggcgggaccctgagatgggggaaagcggaagaggaagaccctcaggaagcctgtacaatgaactgcagaagataagatggcgaggcgctacagtgaattggatgaagcgagcggcgaggggcagggggcacgagtgcccttaccaggggtctcagtagaccaccgaagacacctacgagcccttcacatgcagggcctggccccctgc (서열 번호: 169)

[0437]

[0438] 표 12 - 예시적인 케모카인의 아미노산 서열

hCCL19	MALLLALSLLVLWTSPAPTLSGTINDAEDCCLSVTKPIPGYIVRNFHYLLIKDGRVPAVVFTTLRGRQLCAPDQPWVERIQRLQRTSAKMKRRSS (서열 번호: 178)
hCXCL12	MNAKVVVVLVLVLTALCLSDGKPVSLSYRCPCRFFESHVARANVKHLKILNTPNCALQIVARLKNNNRQVCIDPKLKIWIQYLEKALNK (서열 번호: 179)

[0439]

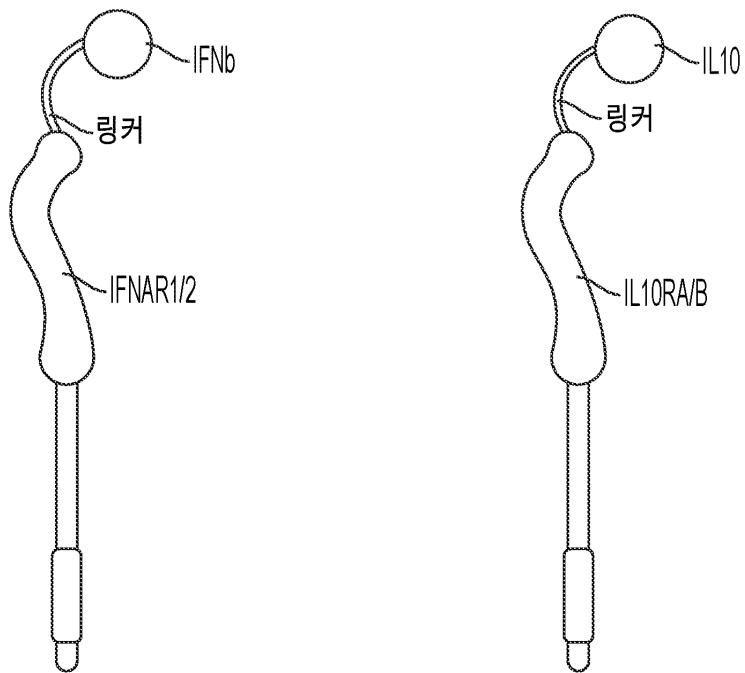
[0440] 등가물

[0441] 본 개시내용에 대한 다양한 변경, 수정 및 개선이 당업자에게 용이하게 일어날 것이라는 것이 당업자에 의해 이해되어야 한다. 이러한 변경, 수정 및 개선은 본 개시내용의 일부로 의도되고 본 발명의 사상 및 범위 내에 있도록 의도된다. 따라서, 전술한 설명 및 도면은 단지 예로서 제공되며, 임의의 발명은 다음 청구범위에 의해 더 상세히 기술된다면 본 개시내용에 기재된다.

[0442] 당업자는 본원에 기재된 바와 같은 검정 또는 기타 공정에서 얻은 값에 기인하는 편차 또는 오류의 전형적인 표준을 인식할 것이다. 본 발명의 배경을 설명하고 그 실시예에 관한 추가 세부사항을 제공하기 위해 본원에서 참조된 간행물, 웹사이트 및 기타 참조 자료는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

도면

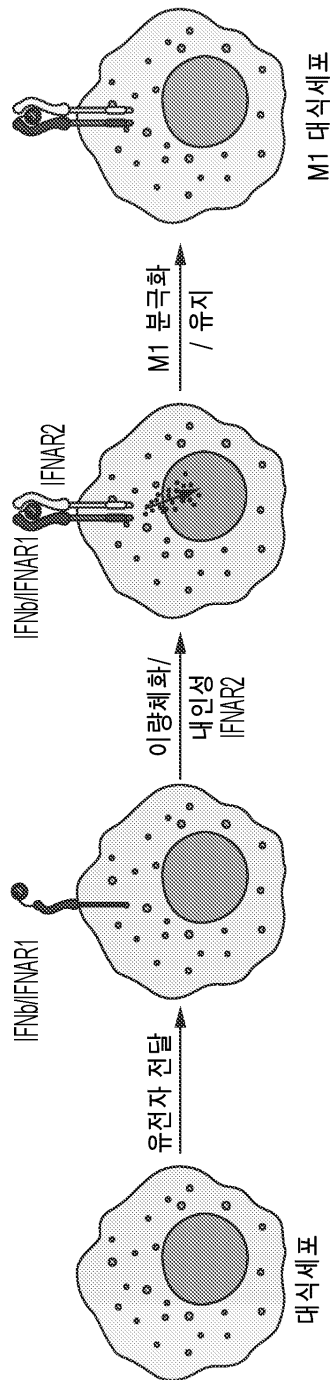
도면1



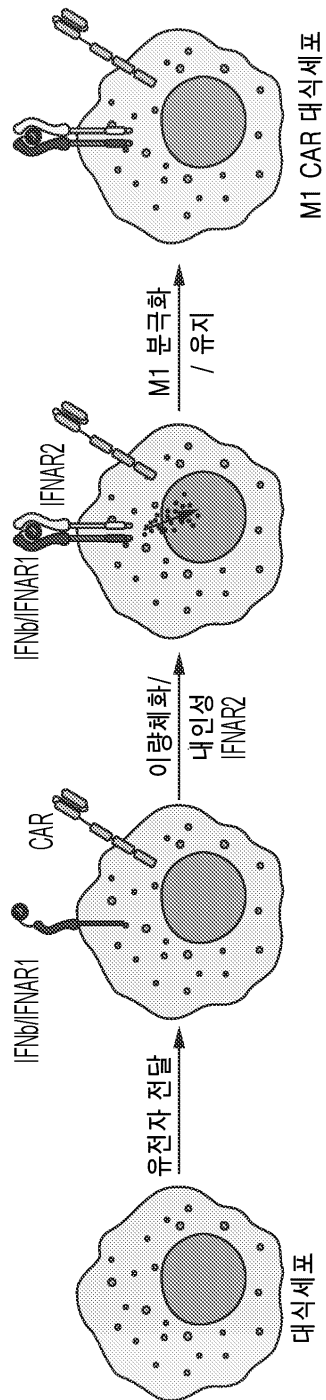
도면2



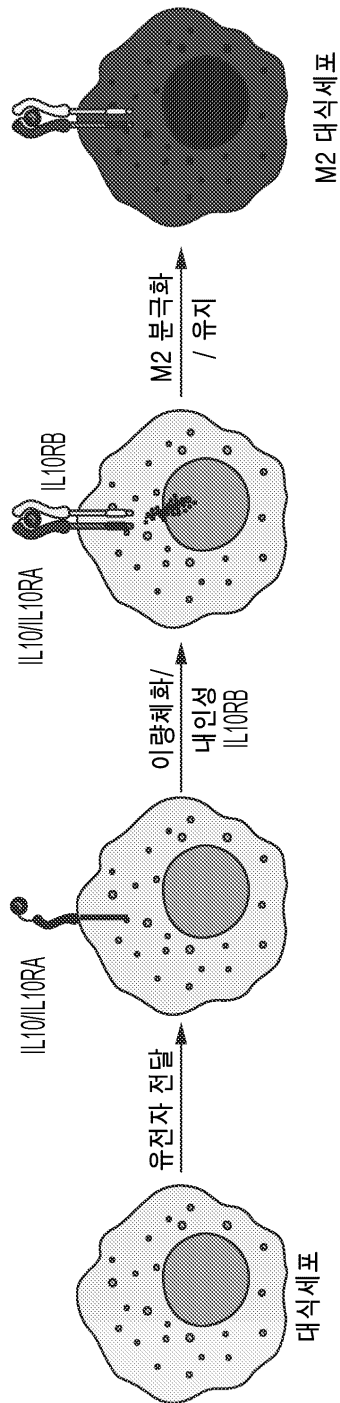
도면3a



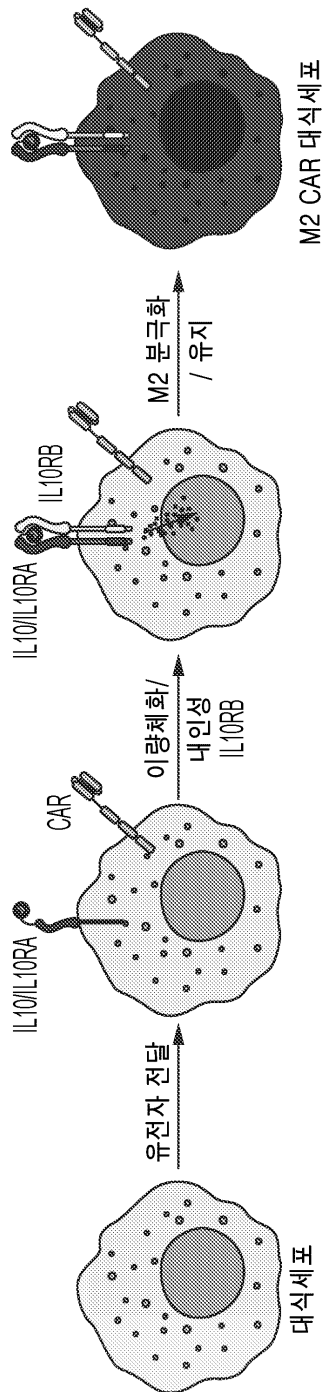
도면3b



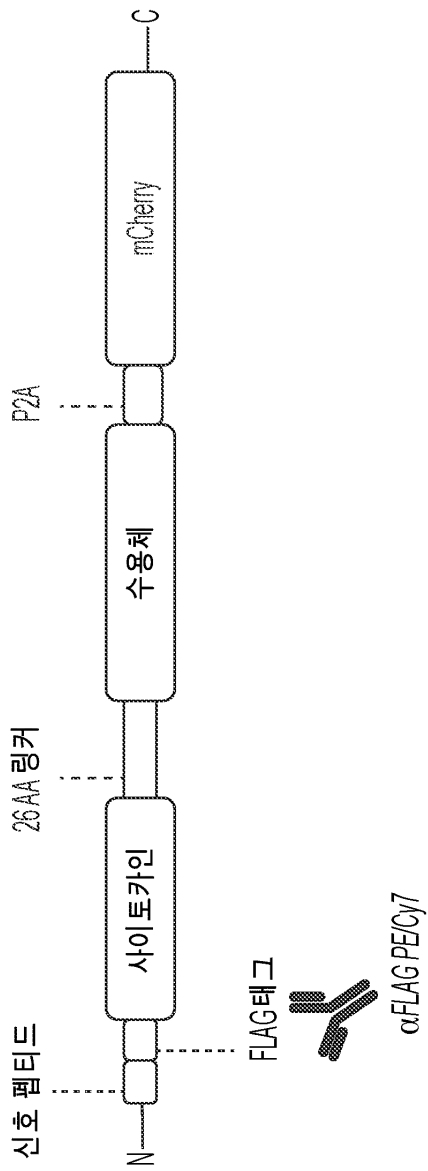
도면4a



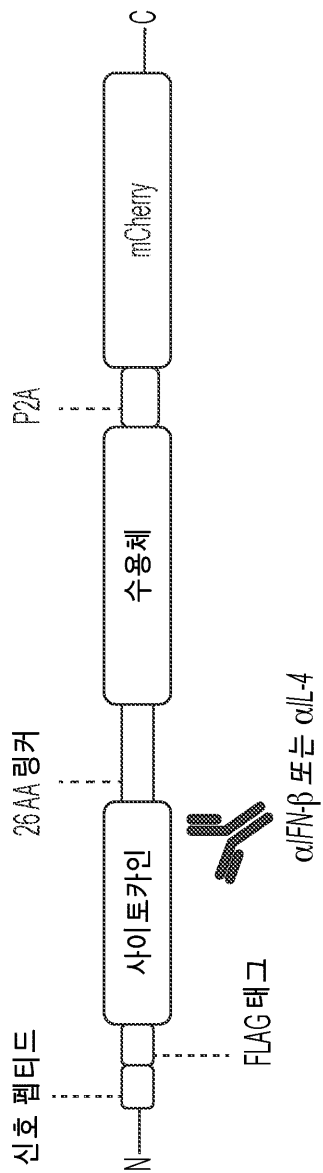
도면4b



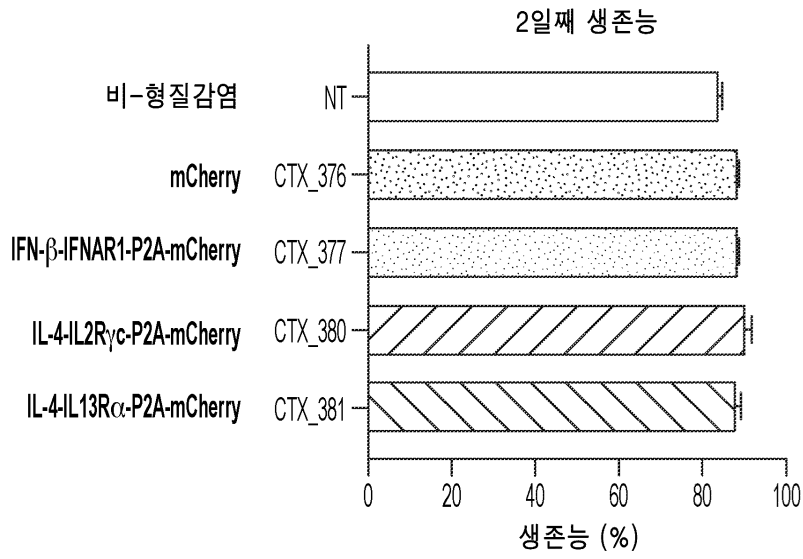
도면5a



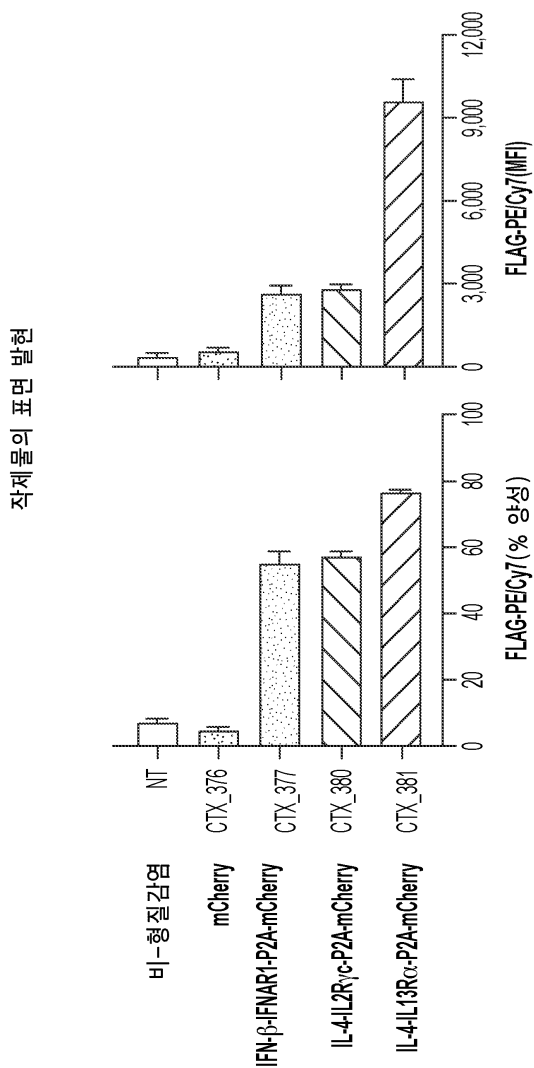
도면5b



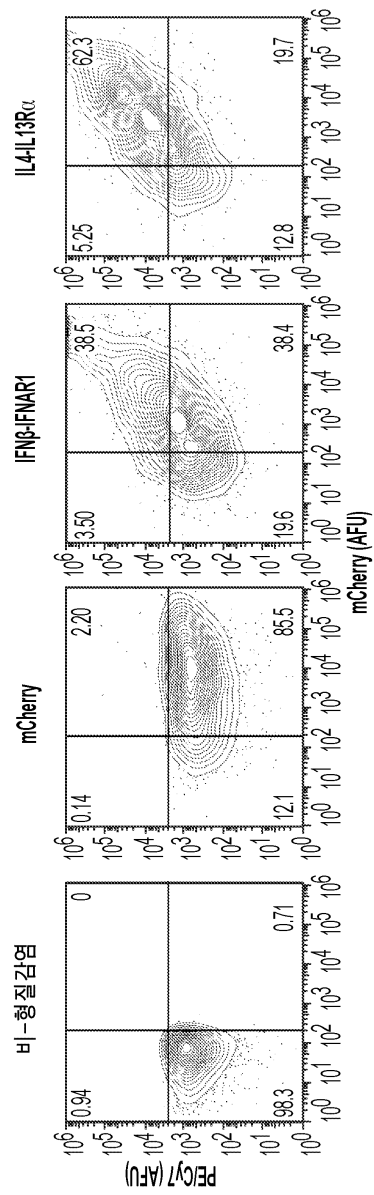
도면6a



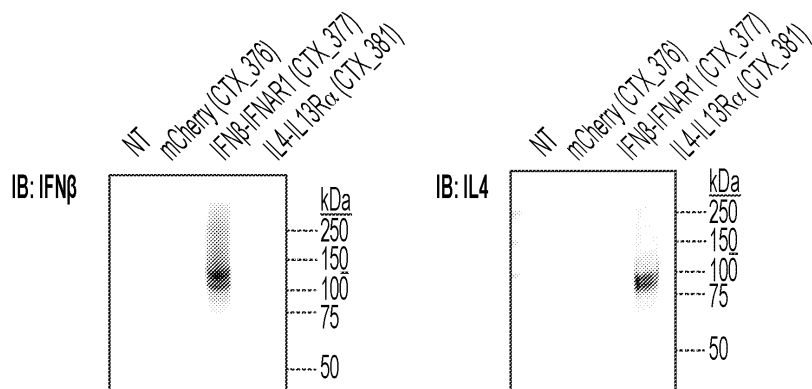
도면6b



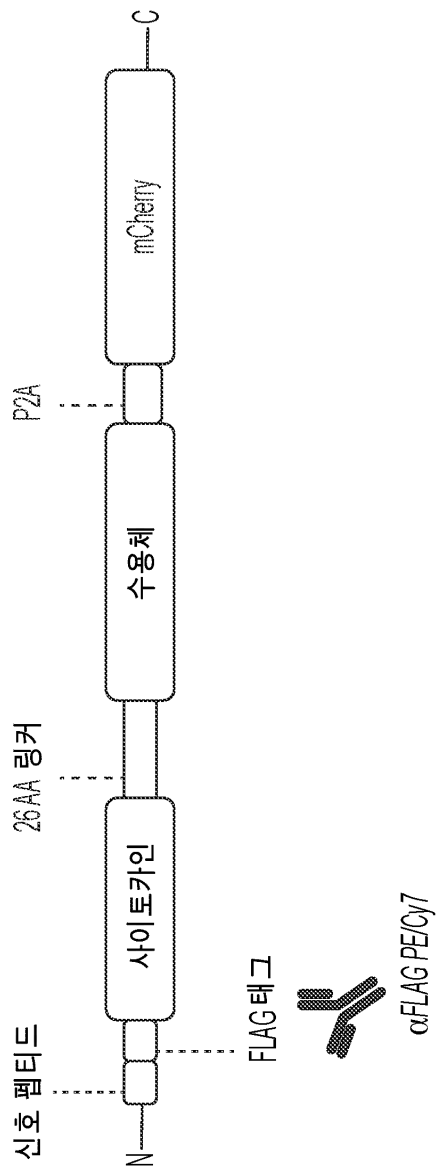
도면7



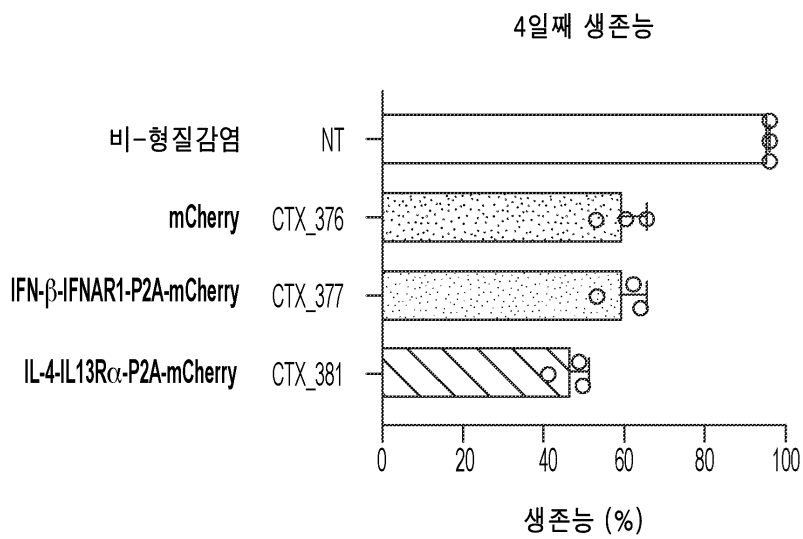
도면8



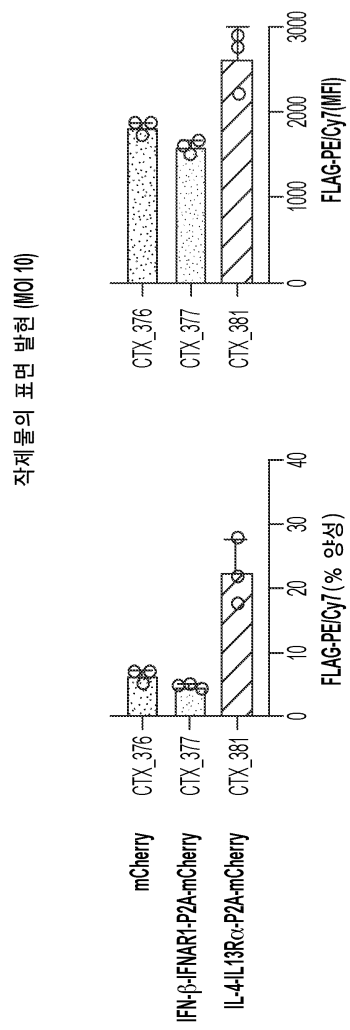
도면9



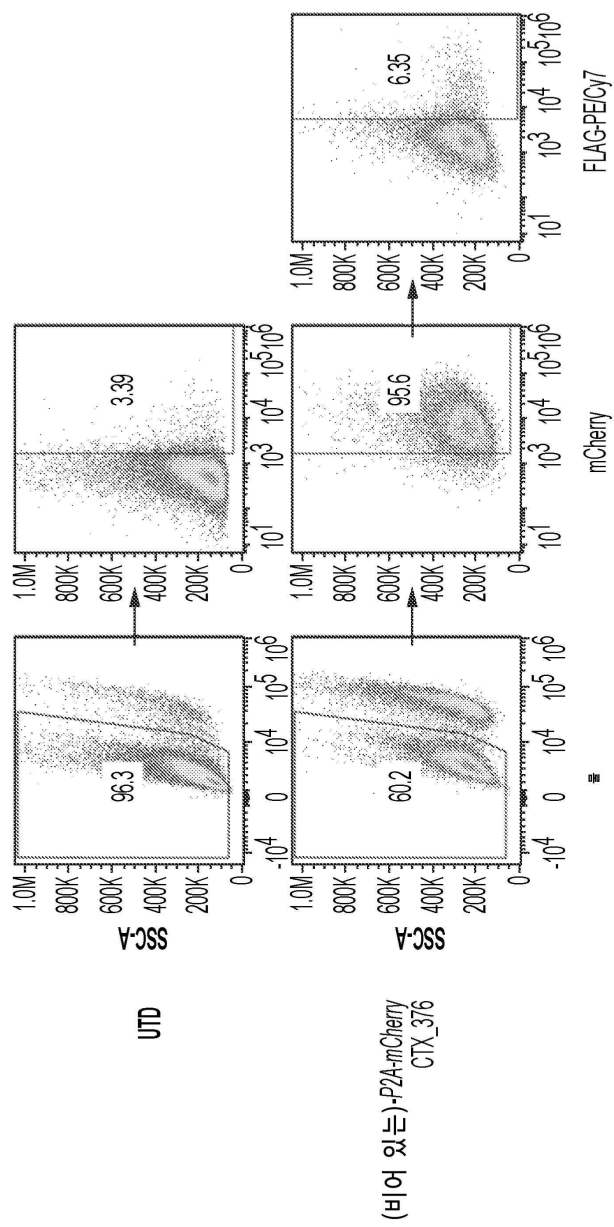
도면10a



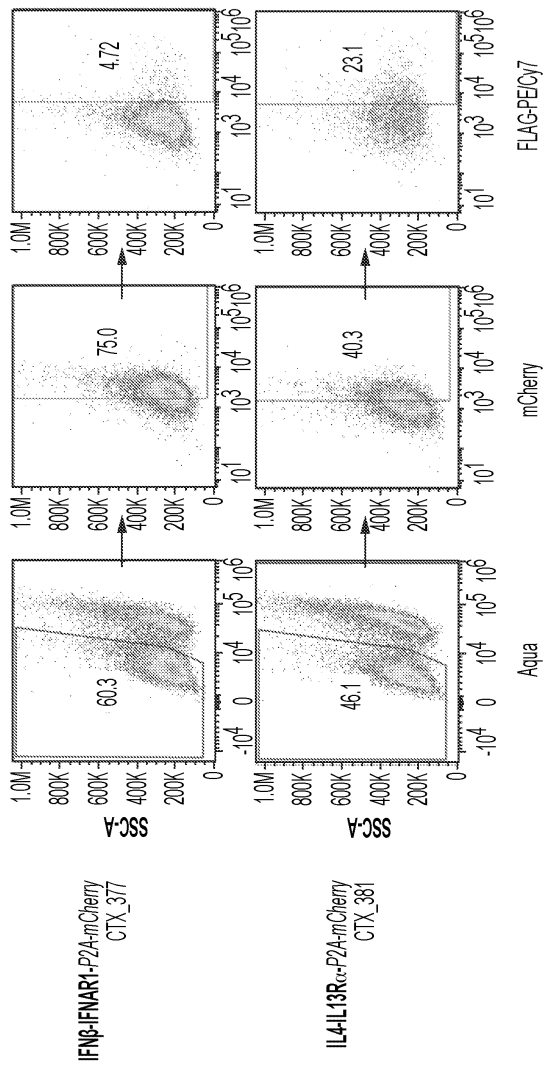
도면10b



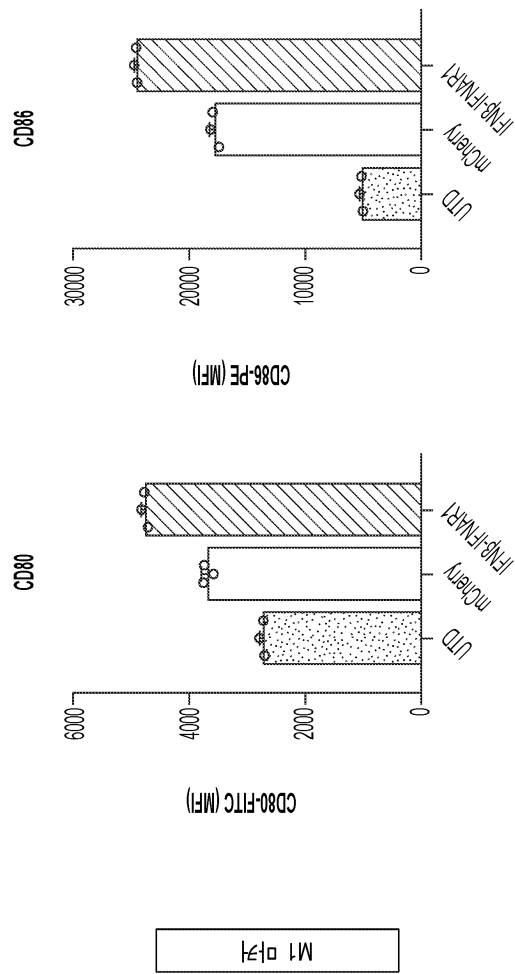
도면11a



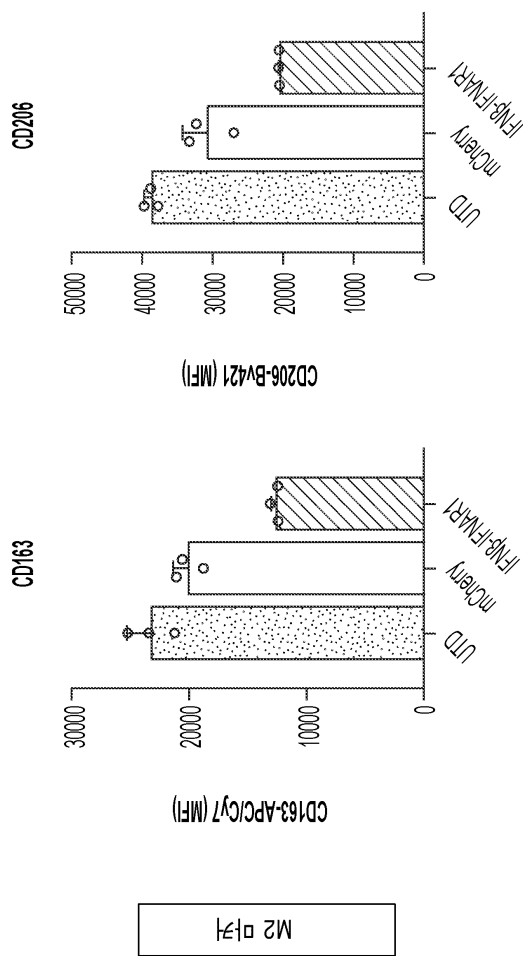
도면11b



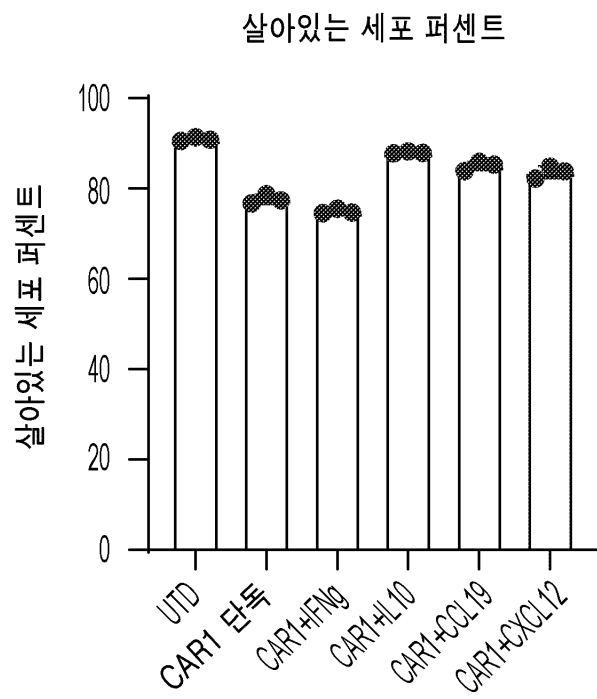
도면 12a



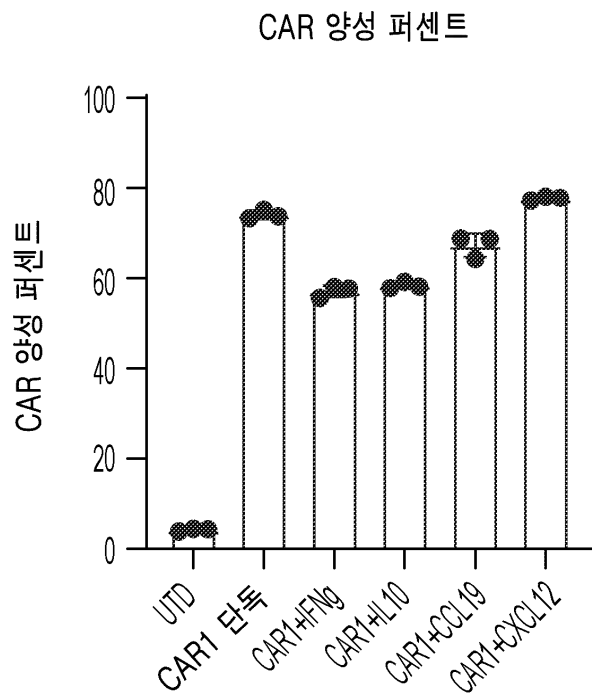
도면12b



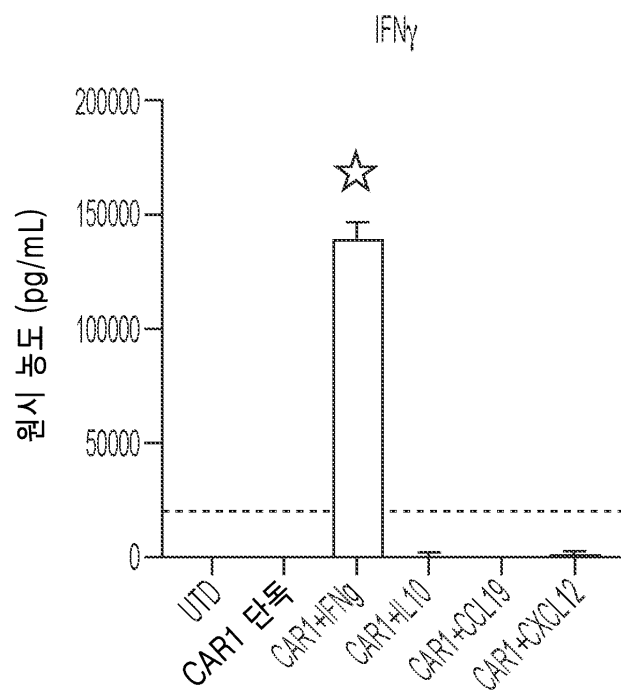
도면13



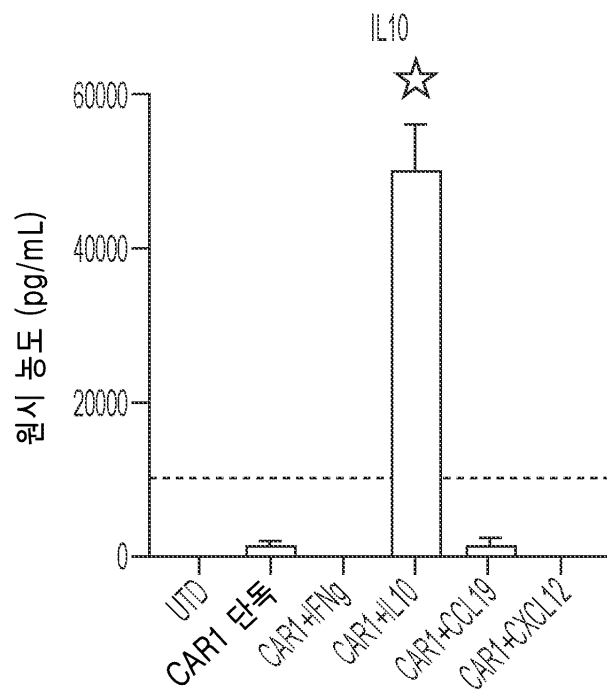
도면14



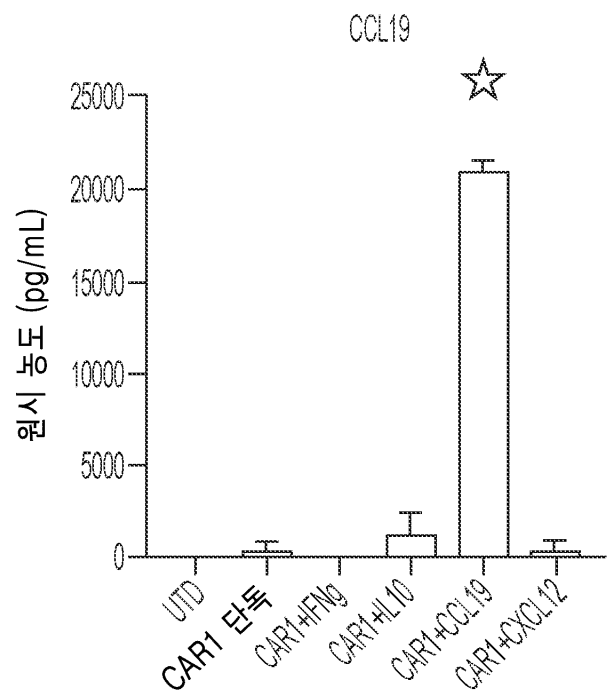
도면15



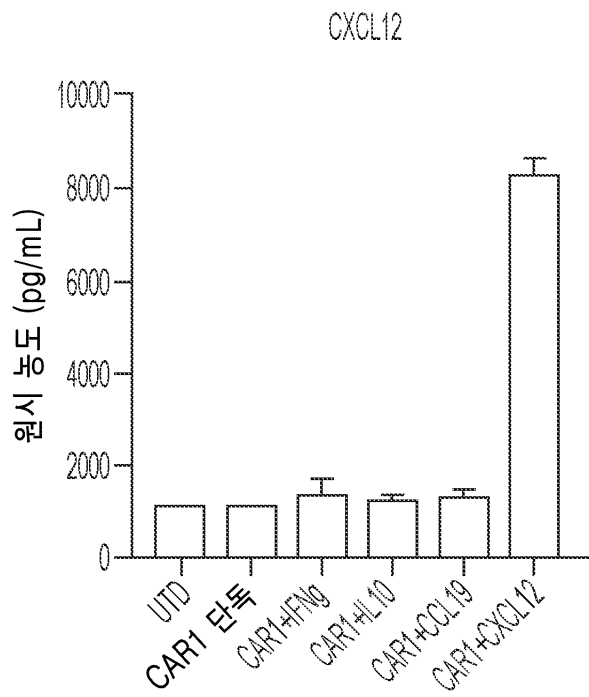
도면16



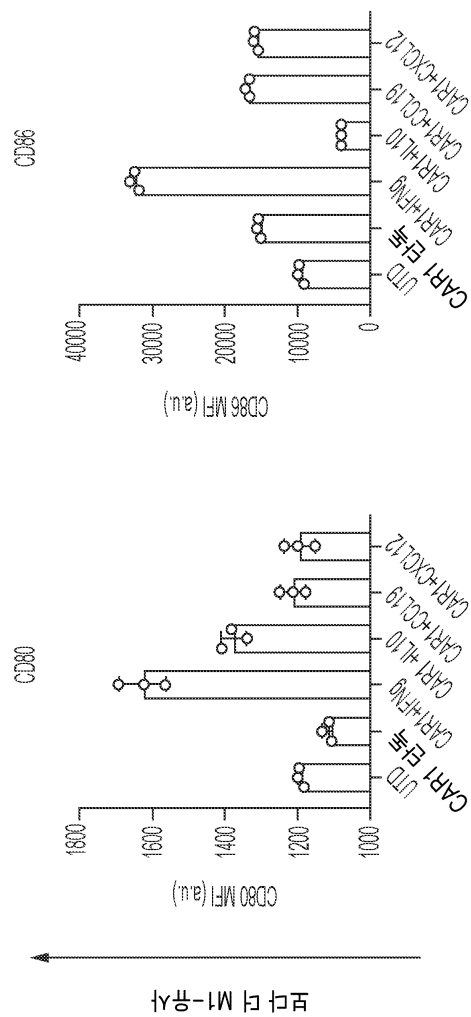
도면17



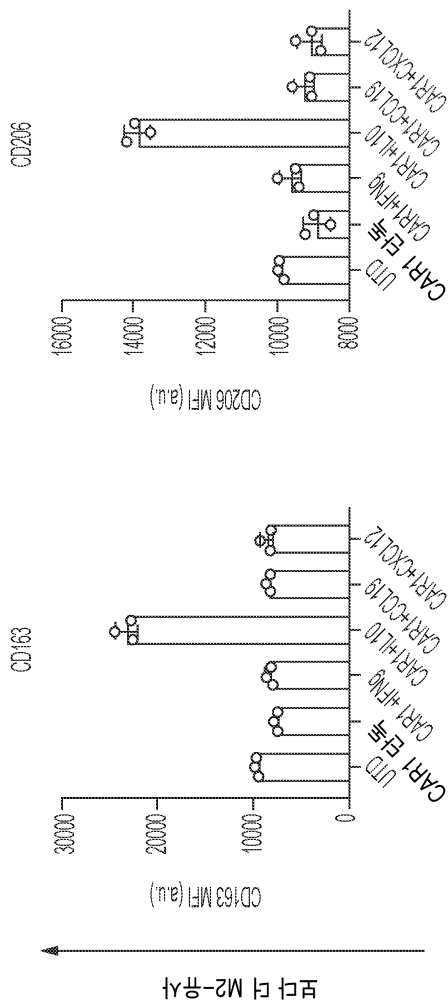
도면18



도면19



도면20



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> CARISMA THERAPEUTICS INC.

<120> SELF-POLARIZING IMMUNE CELLS

<130> 2012851-0124

<140> PCT/US2022/014936

<141> 2022-02-02

<150> 63/144,860

<151> 2021-02-02

<160> 179

<170> KoPatent In 3.0

<210> 1

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe

50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu

65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu

85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys

100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu

115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg

130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser

145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu

165

<210> 2

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg Ser Ser Asn Phe Gln

1 5 10 15

Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg Leu Glu Tyr Cys Leu

20 25 30
Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu Ile Lys Gln Leu Gln
35 40 45
Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile Tyr Glu Met Leu Gln

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

115 120 125
Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser His Cys Ala Trp Thr
130 135 140
Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr Phe Ile Asn Arg Leu
145 150 155 160
Thr Gly Tyr Leu Arg Asn
165

<210> 3

<211> 138

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn

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

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

65 70 75 80

Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr

85 90 95

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

100 105 110

Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys

115 120 125

Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly

130 135

<210> 4

<211> 157

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val

1 5 10 15

Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg

20 25 30

Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu

35 40 45

Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe

50 55 60

Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys

100 105 110

Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys

115 120 125

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

130 135 140

Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu

145 150 155

<210> 5

<211> 153

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg Asp Ser Gln Gln Lys

1 5 10 15

Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys Ala Leu His Leu Gln

20 25 30

Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met Ser Phe Val Gln

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp Asp Lys Pro Thr Leu

65 70 75 80

Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys Lys Lys Met Glu

85 90 95

Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn Asn Lys Leu Glu Phe

100 105 110

Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser Thr Ser Gln Ala Glu

115 120 125

Asn Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly Gly Gln Asp Ile Thr

130 135 140

Asp Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser

145 150

<210> 6

<211> 183

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His Arg Gln

1 5 10 15

Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr Ile Leu

20 25 30

Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser Asn Met

35 40 45

Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn Leu Pro

50 55 60

Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn Glu Glu

65 70 75 80

Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu Val Tyr

85 90 95

Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln Ala Arg

100 105 110

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

115 120 125

Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr Asn Ala

130 135 140

Ser Leu Leu Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln Asp Met

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met

180

<210> 7

<211> 197

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

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

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

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

 180 185 190
 Tyr Leu Asn Ala Ser
 195
 <210> 8
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 8
 Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
 1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270
 Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
 275 280 285
 Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
 290 295 300

Cys Ser

305

<210> 9

<211> 129

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

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

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

115 120 125
 Ser

<210> 10

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

1 5 10 15

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

20 25 30

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

35 40 45

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

50 55 60

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

85 90 95

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala Phe

115 120 125

Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe Asp

130 135 140

Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn

145 150 155 160

<210> 11

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Leu Thr Cys Leu Gly Gly Phe Ala Ser Pro Gly Pro Val Pro Pro Ser

1 5 10 15

Thr Ala Leu Arg Glu Leu Ile Glu Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn

20 25 30

Gln Lys Ala Pro Leu Cys Asn Gly Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu
35 40 45
Thr Ala Gly Met Tyr Cys Ala Ala Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser
50 55 60
Gly Cys Ser Ala Ile Glu Lys Thr Gln Arg Met Leu Ser Gly Phe Cys
65 70 75 80
Pro His Lys Val Ser Ala Gly Gln Phe Ser Ser Leu His Val Arg Asp
85 90 95
Thr Lys Ile Glu Val Ala Gln Phe Val Lys Asp Leu Leu Leu His Leu
100 105 110
Lys Lys Leu Phe Arg Glu Gly Arg Phe Asn
115 120
<210> 12
<211> 157
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 12
Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn Leu Asn
1 5 10 15
Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg Pro Leu Phe Glu Asp
20 25 30
Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro Arg Thr Ile Phe Ile
35 40 45
Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val Thr Ile
50 55 60
Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser Cys Glu Asn Lys Ile
65 70 75 80
Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
85 90 95
Ser Asp Ile Ile Phe Phe Gln Arg Ser Val Pro Gly His Asp Asn Lys
100 105 110
Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr Phe Leu Ala Cys Glu

115 120 125
Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys Lys Glu Asp Glu Leu

130 135 140
Gly Asp Arg Ser Ile Met Phe Thr Val Gln Asn Glu Asp

145 150 155

<210> 13

<211> 530

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp Ile Ile Asp Asp

1 5 10 15

Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser Val Gly Asn Val

20 25 30

Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp Asn Trp Ile Lys

35 40 45
Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys Asn Phe Ser Ser

50 55 60

Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg Ile Arg Ala Glu

65 70 75 80

Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser Phe Thr Pro Phe

85 90 95

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

100 105 110
Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys Asp Ser Val Met

115 120 125

Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu Val Ile Trp Lys

130 135 140

Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile Tyr Ser Arg His

145 150 155 160

Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys Leu Lys Val Lys

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

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

 290 295 300
 Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser Asp Ser Phe His
 305 310 315 320
 Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr Pro Val Ile Gln
 325 330 335
 Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu Asn Thr Ser Asn
 340 345 350
 Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val Thr Val Pro Asn

 355 360 365
 Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg Ala His Thr Met
 370 375 380
 Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser Asp Ala Val Cys Glu
 385 390 395 400
 Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Ile Trp Leu Ile Val Gly Ile
 405 410 415

Cys Ile Ala Leu Phe Ala Leu Pro Phe Val Ile Tyr Ala Ala Lys Val

420 425 430
Phe Leu Arg Cys Ile Asn Tyr Val Phe Phe Pro Ser Leu Lys Pro Ser
435 440 445
Ser Ser Ile Asp Glu Tyr Phe Ser Glu Gln Pro Leu Lys Asn Leu Leu
450 455 460
Leu Ser Thr Ser Glu Glu Gln Ile Glu Lys Cys Phe Ile Ile Glu Asn
465 470 475 480
Ile Ser Thr Ile Ala Thr Val Glu Glu Thr Asn Gln Thr Asp Glu Asp

485 490 495
His Lys Lys Tyr Ser Ser Gln Thr Ser Gln Asp Ser Gly Asn Tyr Ser
500 505 510
Asn Glu Asp Glu Ser Glu Ser Lys Thr Ser Glu Glu Leu Gln Gln Asp
515 520 525

Phe Val

530

<210> 14

<211> 489

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu Ser Cys Thr Phe Lys
1 5 10 15

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

Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr Leu Phe Ser Cys
85 90 95

Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe Glu Pro Pro Glu
100 105 110

Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val Met Val Lys Phe
115 120 125

Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu Ser Leu Val Ile
130 135 140

Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys Pro Glu Ile Lys
145 150 155 160

Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp Lys Leu Ile Pro
165 170 175

Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His Ser Asp Glu Gln
180 185 190

Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu Pro Pro Gly Gln
195 200 205

Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Ile Gly Gly Ile Ile Thr Val
210 215 220

Phe Leu Ile Ala Leu Val Leu Thr Ser Thr Ile Val Thr Leu Lys Trp
225 230 235 240

Ile Gly Tyr Ile Cys Leu Arg Asn Ser Leu Pro Lys Val Leu Asn Phe
245 250 255

His Asn Phe Leu Ala Trp Pro Phe Pro Asn Leu Pro Pro Leu Glu Ala
260 265 270

Met Asp Met Val Glu Val Ile Tyr Ile Asn Arg Lys Lys Lys Val Trp
275 280 285

Asp Tyr Asn Tyr Asp Asp Glu Ser Asp Ser Asp Thr Glu Ala Ala Pro
290 295 300

Arg Thr Ser Gly Gly Gly Tyr Thr Met His Gly Leu Thr Val Arg Pro
305 310 315 320

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

325										330										335																			
Glu	Ser	Glu	Glu	Glu	Pro	Asp	Leu	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Glu	Leu	Pro					Glu	Ser	Glu	Glu	Glu	Pro	Asp	Leu	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Glu	Leu	Pro				
340										345										350																			
Thr	Met	Pro	Lys	Asp	Ser	Pro	Gln	Gln	Leu	Glu	Leu	Leu	Ser	Gly	Pro					Thr	Met	Pro	Lys	Asp	Ser	Pro	Gln	Gln	Leu	Glu	Leu	Leu	Ser	Gly	Pro				
355										360										365																			
Cys	Glu	Arg	Arg	Lys	Ser	Pro	Leu	Gln	Asp	Pro	Phe	Pro	Glu	Glu	Asp					Cys	Glu	Arg	Arg	Lys	Ser	Pro	Leu	Gln	Asp	Pro	Phe	Pro	Glu	Glu	Asp				
370										375										380																			
Tyr	Ser	Ser	Thr	Glu	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Thr	Phe	Asn	Val	Asp					Tyr	Ser	Ser	Thr	Glu	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Thr	Phe	Asn	Val	Asp				
385										390										395										400									
Leu	Asn	Ser	Val	Phe	Leu	Arg	Val	Leu	Asp	Asp	Glu	Asp	Ser	Asp	Asp					Leu	Asn	Ser	Val	Phe	Leu	Arg	Val	Leu	Asp	Asp	Glu	Asp	Ser	Asp	Asp				
405										410										415																			
Leu	Glu	Ala	Pro	Leu	Met	Leu	Ser	Ser	His	Leu	Glu	Glu	Met	Val	Asp					Leu	Glu	Ala	Pro	Leu	Met	Leu	Ser	Ser	His	Leu	Glu	Glu	Met	Val	Asp				
420										425										430																			
Pro	Glu	Asp	Pro	Asp	Asn	Val	Gln	Ser	Asn	His	Leu	Leu	Ala	Ser	Gly					Pro	Glu	Asp	Pro	Asp	Asn	Val	Gln	Ser	Asn	His	Leu	Leu	Ala	Ser	Gly				
435										440										445																			
Glu	Gly	Thr	Gln	Pro	Thr	Phe	Pro	Ser	Pro	Ser	Ser	Glu	Gly	Leu	Trp					Glu	Gly	Thr	Gln	Pro	Thr	Phe	Pro	Ser	Pro	Ser	Ser	Glu	Gly	Leu	Trp				
450										455										460																			
Ser	Glu	Asp	Ala	Pro	Ser	Asp	Gln	Ser	Asp	Thr	Ser	Glu	Ser	Asp	Val					Ser	Glu	Asp	Ala	Pro	Ser	Asp	Gln	Ser	Asp	Thr	Ser	Glu	Ser	Asp	Val				
465										470										475										480									
Asp	Leu	Gly	Asp	Gly	Tyr	Ile	Met	Arg												Asp	Leu	Gly	Asp	Gly	Tyr	Ile	Met	Arg											
485																																							
<210> 15																																							
<211> 472																																							
<212> PRT																																							
<213> Homo sapiens																																							
<400> 15																																							
Glu	Met	Gly	Thr	Ala	Asp	Leu	Gly	Pro	Ser	Ser	Val	Pro	Thr	Pro	Thr					Glu	Met	Gly	Thr	Ala	Asp	Leu	Gly	Pro	Ser	Ser	Val	Pro	Thr	Pro	Thr				
1										5										10										15									
Asn	Val	Thr	Ile	Glu	Ser	Tyr	Asn	Met	Asn	Pro	Ile	Val	Tyr	Trp	Glu					Asn	Val	Thr	Ile	Glu	Ser	Tyr	Asn	Met	Asn	Pro	Ile	Val	Tyr	Trp	Glu				
20										25										30																			
Tyr	Gln	Ile	Met	Pro	Gln	Val	Pro	Val	Phe	Thr	Val	Glu	Val	Lys	Asn					Tyr	Gln	Ile	Met	Pro	Gln	Val	Pro	Val	Phe	Thr	Val	Glu	Val	Lys	Asn				

35 40 45
 Tyr Gly Val Lys Asn Ser Glu Trp Ile Asp Ala Cys Ile Asn Ile Ser
 50 55 60
 His His Tyr Cys Asn Ile Ser Asp His Val Gly Asp Pro Ser Asn Ser
 65 70 75 80
 Leu Trp Val Arg Val Lys Ala Arg Val Gly Gln Lys Glu Ser Ala Tyr
 85 90 95

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

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

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

Ser Leu Ile Thr Ser Tyr Gln Pro Phe Ser Leu Glu Lys Glu Val Val
290 295 300

Cys Glu Glu Pro Leu Ser Pro Ala Thr Val Pro Gly Met His Thr Glu
305 310 315 320

Asp Asn Pro Gly Lys Val Glu His Thr Glu Glu Leu Ser Ser Ile Thr
325 330 335

Glu Val Val Thr Thr Glu Glu Asn Ile Pro Asp Val Val Pro Gly Ser
340 345 350

His Leu Thr Pro Ile Glu Arg Glu Ser Ser Ser Pro Leu Ser Ser Asn
355 360 365

Gln Ser Glu Pro Gly Ser Ile Ala Leu Asn Ser Tyr His Ser Arg Asn
370 375 380

Cys Ser Glu Ser Asp His Ser Arg Asn Gly Phe Asp Thr Asp Ser Ser
385 390 395 400

Cys Leu Glu Ser His Ser Ser Leu Ser Asp Ser Glu Phe Pro Pro Asn
405 410 415

Asn Lys Gly Glu Ile Lys Thr Glu Gly Gln Glu Leu Ile Thr Val Ile
420 425 430

Lys Ala Pro Thr Ser Phe Gly Tyr Asp Lys Pro His Val Leu Val Asp
435 440 445

Leu Leu Val Asp Asp Ser Gly Lys Glu Ser Leu Ile Gly Tyr Arg Pro
450 455 460

Thr Glu Asp Ser Lys Glu Phe Ser
465 470

<210> 16

<211> 316

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Ala Pro Pro Asp Pro Leu Ser Gln Leu Pro Ala Pro Gln His Pro Lys
1 5 10 15

Ile Arg Leu Tyr Asn Ala Glu Gln Val Leu Ser Trp Glu Pro Val Ala

20 25 30
 Leu Ser Asn Ser Thr Arg Pro Val Val Tyr Gln Val Gln Phe Lys Tyr
 35 40 45
 Thr Asp Ser Lys Trp Phe Thr Ala Asp Ile Met Ser Ile Gly Val Asn
 50 55 60

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

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

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

 Lys Tyr Trp Phe His Thr Pro Pro Ser Ile Pro Leu Gln Ile Glu Glu
 260 265 270

Tyr Leu Lys Asp Pro Thr Gln Pro Ile Leu Glu Ala Leu Asp Lys Asp
 275 280 285
 Ser Ser Pro Lys Asp Asp Val Trp Asp Ser Val Ser Ile Ile Ser Phe
 290 295 300
 Pro Glu Lys Glu Gln Glu Asp Val Leu Gln Thr Leu
 305 310 315
 <210> 17
 <211
 > 426
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 17
 Leu Val Pro His Leu Gly Asp Arg Glu Lys Arg Asp Ser Val Cys Pro
 1 5 10 15
 Gln Gly Lys Tyr Ile His Pro Gln Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys
 20 25 30
 Cys His Lys Gly Thr Tyr Leu Tyr Asn Asp Cys Pro Gly Pro Gly Gln
 35 40 45
 Asp Thr Asp Cys Arg Glu Cys Glu Ser Gly Ser Phe Thr Ala Ser Glu
 50 55 60
 Asn His Leu Arg His Cys Leu Ser Cys Ser Lys Cys Arg Lys Glu Met
 65 70 75 80
 Gly Gln Val Glu Ile Ser Ser Cys Thr Val Asp Arg Asp Thr Val Cys
 85 90 95
 Gly Cys Arg Lys Asn Gln Tyr Arg His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe
 100 105 110
 Gln Cys Phe Asn Cys Ser Leu Cys Leu Asn Gly Thr Val His Leu Ser
 115 120 125
 Cys Gln Glu Lys Gln Asn Thr Val Cys Thr Cys His Ala Gly Phe Phe
 130 135 140
 Leu Arg Glu Asn Glu Cys Val Ser Cys Ser Asn Cys Lys Lys Ser Leu
 145 150 155 160
 Glu Cys Thr Lys Leu Cys Leu Pro Gln Ile Glu Asn Val Lys Gly Thr

165 170 175
Glu Asp Ser Gly Thr Thr Val Leu Leu Pro Leu Val Ile Phe Phe Gly

180 185 190
Leu Cys Leu Leu Ser Leu Leu Phe Ile Gly Leu Met Tyr Arg Tyr Gln

195 200 205
Arg Trp Lys Ser Lys Leu Tyr Ser Ile Val Cys Gly Lys Ser Thr Pro

210 215 220
Glu Lys Glu Gly Glu Leu Glu Gly Thr Thr Thr Lys Pro Leu Ala Pro

225 230 235 240
Asn Pro Ser Phe Ser Pro Thr Pro Gly Phe Thr Pro Thr Leu Gly Phe

245 250 255
Ser Pro Val Pro Ser Ser Thr Phe Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Thr Pro

260 265 270
Gly Asp Cys Pro Asn Phe Ala Ala Pro Arg Arg Glu Val Ala Pro Pro

275 280 285
Tyr Gln Gly Ala Asp Pro Ile Leu Ala Thr Ala Leu Ala Ser Asp Pro

290 295 300
Ile Pro Asn Pro Leu Gln Lys Trp Glu Asp Ser Ala His Lys Pro Gln

305 310 315 320
Ser Leu Asp Thr Asp Asp Pro Ala Thr Leu Tyr Ala Val Val Glu Asn

325 330 335
Val Pro Pro Leu Arg Trp Lys Glu Phe Val Arg Arg Leu Gly Leu Ser

340 345 350
Asp His Glu Ile Asp Arg Leu Glu Leu Gln Asn Gly Arg Cys Leu Arg

355 360 365
Glu Ala Gln Tyr Ser Met Leu Ala Thr Trp Arg Arg Arg Thr Pro Arg

370 375 380
Arg Glu Ala Thr Leu Glu Leu Leu Gly Arg Val Leu Arg Asp Met Asp

385 390 395 400
Leu Leu Gly Cys Leu Glu Asp Ile Glu Glu Ala Leu Cys Gly Pro Ala

405 410 415

Ala Leu Pro Pro Ala Pro Ser Leu Leu Arg

420

425

<210> 18

<211> 439

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Leu Pro Ala Gln Val Ala Phe Thr Pro Tyr Ala Pro Glu Pro Gly Ser

1

5

10

15

Thr Cys Arg Leu Arg Glu Tyr Tyr Asp Gln Thr Ala Gln Met Cys Cys

20

25

30

Ser Lys Cys Ser Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr

35

40

45

Ser Asp Thr Val Cys Asp Ser Cys Glu Asp Ser Thr Tyr Thr Gln Leu

50

55

60

Trp Asn Trp Val Pro Glu Cys Leu Ser Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser

65

70

75

80

Asp Gln Val Glu Thr Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys

85

90

95

Thr Cys Arg Pro Gly Trp Tyr Cys Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys

100

105

110

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

115

120

125

Arg Pro Gly Thr Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro

130

135

140

Gly Thr Phe Ser Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His

145

150

155

160

Gln Ile Cys Asn Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala

165

170

175

Val Cys Thr Ser Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val

180

185

190

His Leu Pro Gln Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr

195 200 205

Pro Glu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Leu Ile Val Gly Val Thr Ala Leu Gly Leu Leu Ile Ile Gly Val

245 250 255

Val Asn Cys Val Ile Met Thr Gln Val Lys Lys Lys Pro Leu Cys Leu

260 265 270

Gln Arg Glu Ala Lys Val Pro His Leu Pro Ala Asp Lys Ala Arg Gly

275 280 285

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

290 295 300

Ser Ser Ser Ser Leu Glu Ser Ser Ala Ser Ala Leu Asp Arg Arg Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

His Gly Thr Gln Val Asn Val Thr Cys Ile Val Asn Val Cys Ser Ser

355 360 365

Ser Asp His Ser Ser Gln Cys Ser Ser Gln Ala Ser Ser Thr Met Gly

370 375 380

Asp Thr Asp Ser Ser Pro Ser Glu Ser Pro Lys Asp Glu Gln Val Pro

385 390 395 400

Phe Ser Lys Glu Glu Cys Ala Phe Arg Ser Gln Leu Glu Thr Pro Glu

405 410 415

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

420 425 430

Asp Ala Gly Met Lys Pro Ser

435

<210> 19

<211> 552

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Leu Glu Ala Asp Lys Cys Lys Glu Arg Glu Glu Lys Ile Ile Leu Val

1 5 10 15
Ser Ser Ala Asn Glu Ile Asp Val Arg Pro Cys Pro Leu Asn Pro Asn

20 25 30
Glu His Lys Gly Thr Ile Thr Trp Tyr Lys Asp Asp Ser Lys Thr Pro

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

50 55 60
Trp Phe Val Pro Ala Lys Val Glu Asp Ser Gly His Tyr Tyr Cys Val

65 70 75 80
Val Arg Asn Ser Ser Tyr Cys Leu Arg Ile Lys Ile Ser Ala Lys Phe

85 90 95
Val Glu Asn Glu Pro Asn Leu Cys Tyr Asn Ala Gln Ala Ile Phe Lys

100 105 110
Gln Lys Leu Pro Val Ala Gly Asp Gly Gly Leu Val Cys Pro Tyr Met

115 120 125
Glu Phe Phe Lys Asn Glu Asn Asn Glu Leu Pro Lys Leu Gln Trp Tyr

130 135 140
Lys Asp Cys Lys Pro Leu Leu Leu Asp Asn Ile His Phe Ser Gly Val

145 150 155 160
Lys Asp Arg Leu Ile Val Met Asn Val Ala Glu Lys His Arg Gly Asn

165 170 175
Tyr Thr Cys His Ala Ser Tyr Thr Tyr Leu Gly Lys Gln Tyr Pro Ile

180 185 190
Thr Arg Val Ile Glu Phe Ile Thr Leu Glu Glu Asn Lys Pro Thr Arg

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

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

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

 385 390 395 400
 Gln Cys Gly Tyr Lys Leu Phe Ile Tyr Gly Arg Asp Asp Tyr Val Gly
 405 410 415
 Glu Asp Ile Val Glu Val Ile Asn Glu Asn Val Lys Lys Ser Arg Arg
 420 425 430
 Leu Ile Ile Ile Leu Val Arg Glu Thr Ser Gly Phe Ser Trp Leu Gly
 435 440 445

Gly Ser Ser Glu Glu Gln Ile Ala Met Tyr Asn Ala Leu Val Gln Asp

450

455

460

Gly Ile Lys Val Val Leu Leu Glu Leu Glu Lys Ile Gln Asp Tyr Glu

465

470

475

480

Lys Met Pro Glu Ser Ile Lys Phe Ile Lys Gln Lys His Gly Ala Ile

485

490

495

Arg Trp Ser Gly Asp Phe Thr Gln Gly Pro Gln Ser Ala Lys Thr Arg

500

505

510

Phe Trp Lys Asn Val Arg Tyr His Met Pro Val Gln Arg Arg Ser Pro

515

520

525

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

530

535

540

Arg Glu Ala His Val Pro Leu Gly

545

550

<210> 20

<211> 550

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Ser Glu Arg Cys Asp Asp Trp Gly Leu Asp Thr Met Arg Gln Ile Gln

1

5

10

15

Val Phe Glu Asp Glu Pro Ala Arg Ile Lys Cys Pro Leu Phe Glu His

20

25

30

Phe Leu Lys Phe Asn Tyr Ser Thr Ala His Ser Ala Gly Leu Thr Leu

35

40

45

Ile Trp Tyr Trp Thr Arg Gln Asp Arg Asp Leu Glu Glu Pro Ile Asn

50

55

60

Phe Arg Leu Pro Glu Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys Asp Val Leu Trp

65

70

75

80

Phe Arg Pro Thr Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Cys Met Leu

85

90

95

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

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

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

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

530 535 540
 Ser Ser Leu Lys Asn Val
 545 550

<210> 21

<211> 449

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

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

 35 40 45
 Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg Leu Leu Leu
 50 55 60
 Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Tyr Arg Ala
 65 70 75 80
 Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val Pro Pro Glu
 85 90 95
 Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser Asn Val Val

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

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

 225 230 235 240
 Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp Leu Gln His

245 250 255
 His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His Val Val Gln
 260 265 270
 Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser Glu Trp Ser
 275 280 285
 Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser Pro Pro Ala

 290 295 300
 Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr Asn Lys Asp
 305 310 315 320
 Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr Ser Leu Pro
 325 330 335
 Val Gln Asp Ser Ser Ser Val Pro Leu Pro Thr Phe Leu Val Ala Gly
 340 345 350
 Gly Ser Leu Ala Phe Gly Thr Leu Leu Cys Ile Ala Ile Val Leu Arg

 355 360 365
 Phe Lys Lys Thr Trp Lys Leu Arg Ala Leu Lys Glu Gly Lys Thr Ser
 370 375 380
 Met His Pro Pro Tyr Ser Leu Gly Gln Leu Val Pro Glu Arg Pro Arg
 385 390 395 400
 Pro Thr Pro Val Leu Val Pro Leu Ile Ser Pro Pro Val Ser Pro Ser
 405 410 415
 Ser Leu Gly Ser Asp Asn Thr Ser Ser His Asn Arg Pro Asp Ala Arg

 420 425 430
 Asp Pro Arg Ser Pro Tyr Asp Ile Ser Asn Thr Asp Tyr Phe Phe Pro
 435 440 445
 Arg

<210> 22

<211> 896

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

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

 Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr Ile Val Trp Lys Thr Asn
 35 40 45
 His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr Ile Ile Asn Arg Thr Ala
 50 55 60
 Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser Leu Asn Ile Gln Leu Thr
 65 70 75 80
 Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu Gln Asn Val Tyr Gly Ile
 85 90 95

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

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

 Pro Ser Ile Lys Ser Val Ile Ile Leu Lys Tyr Asn Ile Gln Tyr Arg
 225 230 235 240
 Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile Pro Pro Glu Asp Thr Ala

245 250 255
 Ser Thr Arg Ser Ser Phe Thr Val Gln Asp Leu Lys Pro Phe Thr Glu
 260 265 270
 Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu Asp Gly Lys Gly Tyr Trp
 275 280 285

 Ser Asp Trp Ser Glu Glu Ala Ser Gly Ile Thr Tyr Glu Asp Arg Pro
 290 295 300
 Ser Lys Ala Pro Ser Phe Trp Tyr Lys Ile Asp Pro Ser His Thr Gln
 305 310 315 320
 Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys Thr Leu Pro Pro Phe Glu
 325 330 335
 Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val Thr Leu Thr Arg Trp Lys
 340 345 350

 Ser His Leu Gln Asn Tyr Thr Val Asn Ala Thr Lys Leu Thr Val Asn
 355 360 365
 Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu Thr Val Arg Asn Leu Val
 370 375 380
 Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile Pro Ala Cys Asp Phe Gln
 385 390 395 400
 Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala Phe Pro Lys Asp Asn Met
 405 410 415

 Leu Trp Val Glu Trp Thr Thr Pro Arg Glu Ser Val Lys Lys Tyr Ile
 420 425 430
 Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala Pro Cys Ile Thr Asp Trp
 435 440 445
 Gln Gln Glu Asp Gly Thr Val His Arg Thr Tyr Leu Arg Gly Asn Leu
 450 455 460
 Ala Glu Ser Lys Cys Tyr Leu Ile Thr Val Thr Pro Val Tyr Ala Asp
 465 470 475 480

 Gly Pro Gly Ser Pro Glu Ser Ile Lys Ala Tyr Leu Lys Gln Ala Pro
 485 490 495

Pro Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys Lys Val Gly Lys Asn Glu
500 505 510

Ala Val Leu Glu Trp Asp Gln Leu Pro Val Asp Val Gln Asn Gly Phe
515 520 525

Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr Ile Ile Gly Asn Glu Thr
530 535 540

Ala Val Asn Val Asp Ser Ser His Thr Glu Tyr Thr Leu Ser Ser Leu
545 550 555 560

Thr Ser Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met Ala Ala Tyr Thr Asp Glu
565 570 575

Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe Thr Thr Pro Lys Phe Ala
580 585 590

Gln Gly Glu Ile Glu Ala Ile Val Val Pro Val Cys Leu Ala Phe Leu
595 600 605

Leu Thr Thr Leu Leu Gly Val Leu Phe Cys Phe Asn Lys Arg Asp Leu
610 615 620

Ile Lys Lys His Ile Trp Pro Asn Val Pro Asp Pro Ser Lys Ser His
625 630 635 640

Ile Ala Gln Trp Ser Pro His Thr Pro Pro Arg His Asn Phe Asn Ser
645 650 655

Lys Asp Gln Met Tyr Ser Asp Gly Asn Phe Thr Asp Val Ser Val Val
660 665 670

Glu Ile Glu Ala Asn Asp Lys Lys Pro Phe Pro Glu Asp Leu Lys Ser
675 680 685

Leu Asp Leu Phe Lys Lys Glu Lys Ile Asn Thr Glu Gly His Ser Ser
690 695 700

Gly Ile Gly Gly Ser Ser Cys Met Ser Ser Ser Arg Pro Ser Ile Ser
705 710 715 720

Ser Ser Asp Glu Asn Glu Ser Ser Gln Asn Thr Ser Ser Thr Val Gln
725 730 735

Tyr Ser Thr Val Val His Ser Gly Tyr Arg His Gln Val Pro Ser Val

740 745 750
 Gln Val Phe Ser Arg Ser Glu Ser Thr Gln Pro Leu Leu Asp Ser Glu
 755 760 765
 Glu Arg Pro Glu Asp Leu Gln Leu Val Asp His Val Asp Gly Gly Asp
 770 775 780
 Gly Ile Leu Pro Arg Gln Gln Tyr Phe Lys Gln Asn Cys Ser Gln His
 785 790 795 800

 Glu Ser Ser Pro Asp Ile Ser His Phe Glu Arg Ser Lys Gln Val Ser
 805 810 815
 Ser Val Asn Glu Glu Asp Phe Val Arg Leu Lys Gln Gln Ile Ser Asp
 820 825 830
 His Ile Ser Gln Ser Cys Gly Ser Gly Gln Met Lys Met Phe Gln Glu
 835 840 845
 Val Ser Ala Ala Asp Ala Phe Gly Pro Gly Thr Glu Gly Gln Val Glu
 850 855 860

 Arg Phe Glu Thr Val Gly Met Glu Ala Ala Thr Asp Glu Gly Met Pro
 865 870 875 880
 Lys Ser Tyr Leu Pro Gln Thr Val Arg Gln Gly Gly Tyr Met Pro Gln
 885 890 895

 <210> 23
 <211> 639
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 23

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

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

Tyr Phe Ala Ala Gly Ser Ala Thr Arg Leu Gln Phe Ser Asp Gln Ala
 65 70 75 80
 Gly Val Ser Val Leu Tyr Thr Val Thr Leu Trp Val Glu Ser Trp Ala

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

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

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

 275 280 285
 Ala Ala Tyr Asn Val Ala Val Ile Ser Ser Asn Gln Phe Gly Pro Gly
 290 295 300
 Leu Asn Gln Thr Trp His Ile Pro Ala Asp Thr His Thr Glu Pro Val

305 310 315 320
 Ala Leu Asn Ile Ser Val Gly Thr Asn Gly Thr Thr Met Tyr Trp Pro
 325 330 335
 Ala Arg Ala Gln Ser Met Thr Tyr Cys Ile Glu Trp Gln Pro Val Gly

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

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

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

 530 535 540
 Leu Gly Leu Asn Arg Ala Ala Arg His Leu Cys Pro Pro Leu Pro Thr
 545 550 555 560

Pro Cys Ala Ser Ser Ala Ile Glu Phe Pro Gly Gly Lys Glu Thr Trp
565 570 575
Gln Trp Ile Asn Pro Val Asp Phe Gln Glu Glu Ala Ser Leu Gln Glu
580 585 590
Ala Leu Val Val Glu Met Ser Trp Asp Lys Gly Glu Arg Thr Glu Pro
595 600 605
Leu Glu Lys Thr Glu Leu Pro Glu Gly Ala Pro Glu Leu Ala Leu Asp
610 615 620
Thr Glu Leu Ser Leu Glu Asp Gly Asp Arg Cys Lys Ala Lys Met
625 630 635
<210> 24
<211> 839
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 24
Lys Ile Asp Ala Cys Lys Arg Gly Asp Val Thr Val Lys Pro Ser His
1 5 10 15
Val Ile Leu Leu Gly Ser Thr Val Asn Ile Thr Cys Ser Leu Lys Pro
20 25 30
Arg Gln Gly Cys Phe His Tyr Ser Arg Arg Asn Lys Leu Ile Leu Tyr
35 40 45
Lys Phe Asp Arg Arg Ile Asn Phe His His Gly His Ser Leu Asn Ser
50 55 60
Gln Val Thr Gly Leu Pro Leu Gly Thr Thr Leu Phe Val Cys Lys Leu
65 70 75 80
Ala Cys Ile Asn Ser Asp Glu Ile Gln Ile Cys Gly Ala Glu Ile Phe
85 90 95
Val Gly Val Ala Pro Glu Gln Pro Gln Asn Leu Ser Cys Ile Gln Lys
100 105 110
Gly Glu Gln Gly Thr Val Ala Cys Thr Trp Glu Arg Gly Arg Asp Thr
115 120 125
His Leu Tyr Thr Glu Tyr Thr Leu Gln Leu Ser Gly Pro Lys Asn Leu

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

Pro Thr Arg Ile Asn Ile Met Asn Leu Cys Glu Ala Gly Leu Leu Ala
385 390 395 400

Pro Arg Gln Val Ser Ala Asn Ser Glu Gly Met Asp Asn Ile Leu Val
405 410 415

Thr Trp Gln Pro Pro Arg Lys Asp Pro Ser Ala Val Gln Glu Tyr Val
420 425 430

Val Glu Trp Arg Glu Leu His Pro Gly Gly Asp Thr Gln Val Pro Leu
435 440 445

Asn Trp Leu Arg Ser Arg Pro Tyr Asn Val Ser Ala Leu Ile Ser Glu
450 455 460

Asn Ile Lys Ser Tyr Ile Cys Tyr Glu Ile Arg Val Tyr Ala Leu Ser
465 470 475 480

Gly Asp Gln Gly Gly Cys Ser Ser Ile Leu Gly Asn Ser Lys His Lys
485 490 495

Ala Pro Leu Ser Gly Pro His Ile Asn Ala Ile Thr Glu Glu Lys Gly
500 505 510

Ser Ile Leu Ile Ser Trp Asn Ser Ile Pro Val Gln Glu Gln Met Gly
515 520 525

Cys Leu Leu His Tyr Arg Ile Tyr Trp Lys Glu Arg Asp Ser Asn Ser
530 535 540

Gln Pro Gln Leu Cys Glu Ile Pro Tyr Arg Val Ser Gln Asn Ser His
545 550 555 560

Pro Ile Asn Ser Leu Gln Pro Arg Val Thr Tyr Val Leu Trp Met Thr
565 570 575

Ala Leu Thr Ala Ala Gly Glu Ser Ser His Gly Asn Glu Arg Glu Phe
580 585 590

Cys Leu Gln Gly Lys Ala Asn Trp Met Ala Phe Val Ala Pro Ser Ile
595 600 605

Cys Ile Ala Ile Ile Met Val Gly Ile Phe Ser Thr His Tyr Phe Gln
610 615 620

Gln Lys Val Phe Val Leu Leu Ala Ala Leu Arg Pro Gln Trp Cys Ser

625 630 635 640
 Arg Glu Ile Pro Asp Pro Ala Asn Ser Thr Cys Ala Lys Lys Tyr Pro
 645 650 655

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

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

 Leu Pro Ser His Glu Ala Pro Leu Ala Asp Ser Leu Glu Glu Leu Glu
 785 790 795 800
 Pro Gln His Ile Ser Leu Ser Val Phe Pro Ser Ser Ser Leu His Pro
 805 810 815
 Leu Thr Phe Ser Cys Gly Asp Lys Leu Thr Leu Asp Gln Leu Lys Met
 820 825 830
 Arg Cys Asp Ser Leu Met Leu
 835
 <210> 25
 <211> 800
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 25

Met Lys Val Leu Gln Glu Pro Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile
1 5 10 15
Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu
20 25 30
Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr
35 40 45
Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu
50 55 60
Met Asp Asp Val Val Ser Ala Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala
65 70 75 80
Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val
85 90 95
Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp
100 105 110
Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu
115 120 125
Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro
130 135 140
Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg
145 150 155 160
Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val
165 170 175
Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro
180 185 190
Ser Thr Lys Trp His Asn Ser Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His Leu
195 200 205
Leu Leu Gly Val Ser Val Ser Cys Ile Val Ile Leu Ala Val Cys Leu
210 215 220
Leu Cys Tyr Val Ser Ile Thr Lys Ile Lys Lys Glu Trp Trp Asp Gln
225 230 235 240
Ile Pro Asn Pro Ala Arg Ser Arg Leu Val Ala Ile Ile Ile Gln Asp

245					250					255						
Ala	Gln	Gly	Ser	Gln	Trp	Glu	Lys	Arg	Ser	Arg	Gly	Gln	Glu	Pro	Ala	
260					265					270						
Lys	Cys	Pro	His	Trp	Lys	Asn	Cys	Leu	Thr	Lys	Leu	Leu	Pro	Cys	Phe	
275					280					285						
Leu	Glu	His	Asn	Met	Lys	Arg	Asp	Glu	Asp	Pro	His	Lys	Ala	Ala	Lys	
290					295					300						
Glu	Met	Pro	Phe	Gln	Gly	Ser	Gly	Lys	Ser	Ala	Trp	Cys	Pro	Val	Glu	
305					310					315					320	
Ile	Ser	Lys	Thr	Val	Leu	Trp	Pro	Glu	Ser	Ile	Ser	Val	Val	Arg	Cys	
325					330					335						
Val	Glu	Leu	Phe	Glu	Ala	Pro	Val	Glu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Glu	Val	
340					345					350						
Glu	Glu	Glu	Lys	Gly	Ser	Phe	Cys	Ala	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Arg	Asp	
355					360					365						
Asp	Phe	Gln	Glu	Gly	Arg	Glu	Gly	Ile	Val	Ala	Arg	Leu	Thr	Glu	Ser	
370					375					380						
Leu	Phe	Leu	Asp	Leu	Leu	Gly	Glu	Glu	Asn	Gly	Gly	Phe	Cys	Gln	Gln	
385					390					395					400	
Asp	Met	Gly	Glu	Ser	Cys	Leu	Leu	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Thr	Ser	Ala	
405					410					415						
His	Met	Pro	Trp	Asp	Glu	Phe	Pro	Ser	Ala	Gly	Pro	Lys	Glu	Ala	Pro	
420					425					430						
Pro	Trp	Gly	Lys	Glu	Gln	Pro	Leu	His	Leu	Glu	Pro	Ser	Pro	Pro	Ala	
435					440					445						
Ser	Pro	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Asn	Leu	Thr	Cys	Thr	Glu	Thr	Pro	Leu	
450					455					460						
Val	Ile	Ala	Gly	Asn	Pro	Ala	Tyr	Arg	Ser	Phe	Ser	Asn	Ser	Leu	Ser	
465					470					475					480	
Gln	Ser	Pro	Cys	Pro	Arg	Glu	Leu	Gly	Pro	Asp	Pro	Leu	Leu	Ala	Arg	
485					490					495						

His Leu Glu Glu Val Glu Pro Glu Met Pro Cys Val Pro Gln Leu Ser
500 505 510

Glu Pro Thr Thr Val Pro Gln Pro Glu Pro Glu Thr Trp Glu Gln Ile
515 520 525

Leu Arg Arg Asn Val Leu Gln His Gly Ala Ala Ala Ala Pro Val Ser
530 535 540

Ala Pro Thr Ser Gly Tyr Gln Glu Phe Val His Ala Val Glu Gln Gly
545 550 555 560

Gly Thr Gln Ala Ser Ala Val Val Gly Leu Gly Pro Pro Gly Glu Ala
565 570 575

Gly Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser Pro
580 585 590

Glu Lys Cys Gly Phe Gly Ala Ser Ser Gly Glu Glu Gly Tyr Lys Pro
595 600 605

Phe Gln Asp Leu Ile Pro Gly Cys Pro Gly Asp Pro Ala Pro Val Pro
610 615 620

Val Pro Leu Phe Thr Phe Gly Leu Asp Arg Glu Pro Pro Arg Ser Pro
625 630 635 640

Gln Ser Ser His Leu Pro Ser Ser Ser Pro Glu His Leu Gly Leu Glu
645 650 655

Pro Gly Glu Lys Val Glu Asp Met Pro Lys Pro Pro Leu Pro Gln Glu
660 665 670

Gln Ala Thr Asp Pro Leu Val Asp Ser Leu Gly Ser Gly Ile Val Tyr
675 680 685

Ser Ala Leu Thr Cys His Leu Cys Gly His Leu Lys Gln Cys His Gly
690 695 700

Gln Glu Asp Gly Gly Gln Thr Pro Val Met Ala Ser Pro Cys Cys Gly
705 710 715 720

Cys Cys Cys Gly Asp Arg Ser Ser Pro Pro Thr Thr Pro Leu Arg Ala
725 730 735

Pro Asp Pro Ser Pro Gly Gly Val Pro Leu Glu Ala Ser Leu Cys Pro

740 745 750
 Ala Ser Leu Ala Pro Ser Gly Ile Ser Glu Lys Ser Lys Ser Ser Ser
 755 760 765

 Ser Phe His Pro Ala Pro Gly Asn Ala Gln Ser Ser Ser Gln Thr Pro
 770 775 780
 Lys Ile Val Asn Phe Val Ser Val Gly Pro Thr Tyr Met Arg Val Ser
 785 790 795 800
 <210> 26
 <211> 347
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 26
 Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly Asn Glu Asp Thr Thr Ala
 1 5 10 15
 Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp Ser Leu Ser Val Ser Thr

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

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

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

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

 275 280 285
 Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln Pro Asp Tyr Ser
 290 295 300
 Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly Ala Leu
 305 310 315 320
 Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp
 325 330 335
 Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr
 340 345

 <210> 27
 <211> 406
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 27
 Gly Gly Gly Gly Ala Ala Pro Thr Glu Thr Gln Pro Pro Val Thr Asn
 1 5 10 15

Leu Ser Val Ser Val Glu Asn Leu Cys Thr Val Ile Trp Thr Trp Asn
 20 25 30
 Pro Pro Glu Gly Ala Ser Ser Asn Cys Ser Leu Trp Tyr Phe Ser His
 35 40 45
 Phe Gly Asp Lys Gln Asp Lys Lys Ile Ala Pro Glu Thr Arg Arg Ser
 50 55 60
 Ile Glu Val Pro Leu Asn Glu Arg Ile Cys Leu Gln Val Gly Ser Gln
 65 70 75 80
 Cys Ser Thr Asn Glu Ser Glu Lys Pro Ser Ile Leu Val Glu Lys Cys
 85 90 95
 Ile Ser Pro Pro Glu Gly Asp Pro Glu Ser Ala Val Thr Glu Leu Gln
 100 105 110
 Cys Ile Trp His Asn Leu Ser Tyr Met Lys Cys Ser Trp Leu Pro Gly
 115 120 125
 Arg Asn Thr Ser Pro Asp Thr Asn Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp His Arg
 130 135 140
 Ser Leu Glu Lys Ile His Gln Cys Glu Asn Ile Phe Arg Glu Gly Gln
 145 150 155 160
 Tyr Phe Gly Cys Ser Phe Asp Leu Thr Lys Val Lys Asp Ser Ser Phe
 165 170 175
 Glu Gln His Ser Val Gln Ile Met Val Lys Asp Asn Ala Gly Lys Ile
 180 185 190
 Lys Pro Ser Phe Asn Ile Val Pro Leu Thr Ser Arg Val Lys Pro Asp
 195 200 205
 Pro Pro His Ile Lys Asn Leu Ser Phe His Asn Asp Asp Leu Tyr Val
 210 215 220
 Gln Trp Glu Asn Pro Gln Asn Phe Ile Ser Arg Cys Leu Phe Tyr Glu
 225 230 235 240
 Val Glu Val Asn Asn Ser Gln Thr Glu Thr His Asn Val Phe Tyr Val
 245 250 255
 Gln Glu Ala Lys Cys Glu Asn Pro Glu Phe Glu Arg Asn Val Glu Asn

260 265 270
 Thr Ser Cys Phe Met Val Pro Gly Val Leu Pro Asp Thr Leu Asn Thr
 275 280 285
 Val Arg Ile Arg Val Lys Thr Asn Lys Leu Cys Tyr Glu Asp Asp Lys
 290 295 300
 Leu Trp Ser Asn Trp Ser Gln Glu Met Ser Ile Gly Lys Lys Arg Asn

 305 310 315 320
 Ser Thr Leu Tyr Ile Thr Met Leu Leu Ile Val Pro Val Ile Val Ala
 325 330 335
 Gly Ala Ile Ile Val Leu Leu Leu Tyr Leu Lys Arg Leu Lys Ile Ile
 340 345 350
 Ile Phe Pro Pro Ile Pro Asp Pro Gly Lys Ile Phe Lys Glu Met Phe
 355 360 365
 Gly Asp Gln Asn Asp Asp Thr Leu His Trp Lys Lys Tyr Asp Ile Tyr

 370 375 380
 Glu Lys Gln Thr Lys Glu Glu Thr Asp Ser Val Val Leu Ile Glu Asn
 385 390 395 400
 Leu Lys Lys Ala Ser Gln
 405
 <210> 28
 <211> 557
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 28
 His Gly Thr Glu Leu Pro Ser Pro Pro Ser Val Trp Phe Glu Ala Glu
 1 5 10 15
 Phe Phe His His Ile Leu His Trp Thr Pro Ile Pro Asn Gln Ser Glu

 20 25 30
 Ser Thr Cys Tyr Glu Val Ala Leu Leu Arg Tyr Gly Ile Glu Ser Trp
 35 40 45
 Asn Ser Ile Ser Asn Cys Ser Gln Thr Leu Ser Tyr Asp Leu Thr Ala
 50 55 60

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

305 310 315 320
 Pro Gln Ala Asp Arg Thr Leu Gly Asn Arg Glu Pro Pro Val Leu Gly
 325 330 335
 Asp Ser Cys Ser Ser Gly Ser Ser Asn Ser Thr Asp Ser Gly Ile Cys

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

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

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

 530 535 540
 Val Thr Leu Pro Leu Ile Ser Ser Leu Gln Ser Ser Glu
 545 550 555

<210> 29

<211> 306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Met Val Pro Pro Pro Glu Asn Val Arg Met Asn Ser Val Asn Phe Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Thr Ala Gln Tyr Leu Ser Tyr Arg Ile Phe Gln Asp Lys Cys Met

35 40 45

Asn Thr Thr Leu Thr Glu Cys Asp Phe Ser Ser Leu Ser Lys Tyr Gly

50 55 60

Asp His Thr Leu Arg Val Arg Ala Glu Phe Ala Asp Glu His Ser Asp

65 70 75 80

Trp Val Asn Ile Thr Phe Cys Pro Val Asp Asp Thr Ile Ile Gly Pro

85 90 95

Pro Gly Met Gln Val Glu Val Leu Ala Asp Ser Leu His Met Arg Phe

100 105 110

Leu Ala Pro Lys Ile Glu Asn Glu Tyr Glu Thr Trp Thr Met Lys Asn

115 120 125

Val Tyr Asn Ser Trp Thr Tyr Asn Val Gln Tyr Trp Lys Asn Gly Thr

130 135 140

Asp Glu Lys Phe Gln Ile Thr Pro Gln Tyr Asp Phe Glu Val Leu Arg

145 150 155 160

Asn Leu Glu Pro Trp Thr Thr Tyr Cys Val Gln Val Arg Gly Phe Leu

165 170 175

Pro Asp Arg Asn Lys Ala Gly Glu Trp Ser Glu Pro Val Cys Glu Gln

180 185 190

Thr Thr His Asp Glu Thr Val Pro Ser Trp Met Val Ala Val Ile Leu

195 200 205

Met Ala Ser Val Phe Met Val Cys Leu Ala Leu Leu Gly Cys Phe Ala

210 215 220
Leu Leu Trp Cys Val Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Ala Phe Ser Pro Arg

225 230 235 240
Asn Ser Leu Pro Gln His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His Pro His His

245 250 255
Asn Thr Leu Leu Phe Phe Ser Phe Pro Leu Ser Asp Glu Asn Asp Val

260 265 270
Phe Asp Lys Leu Ser Val Ile Ala Glu Asp Ser Glu Ser Gly Lys Gln

275 280 285
Asn Pro Gly Asp Ser Cys Ser Leu Gly Thr Pro Pro Gly Gln Gly Pro

290 295 300
Gln Ser

305

<210> 30

<211> 523

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

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

1 5 10 15

Pro Phe Tyr Leu Lys His Cys Ser Cys Ser Leu Ala His Glu Ile Glu

20 25 30

Thr Thr Thr Lys Ser Trp Tyr Lys Ser Ser Gly Ser Gln Glu His Val

35 40 45

Glu Leu Asn Pro Arg Ser Ser Ser Arg Ile Ala Leu His Asp Cys Val

50 55 60

Leu Glu Phe Trp Pro Val Glu Leu Asn Asp Thr Gly Ser Tyr Phe Phe

65 70 75 80

Gln Met Lys Asn Tyr Thr Gln Lys Trp Lys Leu Asn Val Ile Arg Arg

85 90 95

Asn Lys His Ser Cys Phe Thr Glu Arg Gln Val Thr Ser Lys Ile Val

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

Asp Gly Lys Thr Tyr Asp Ala Phe Val Ser Tyr Leu Lys Glu Cys Arg
355 360 365

Pro Glu Asn Gly Glu Glu His Thr Phe Ala Val Glu Ile Leu Pro Arg
370 375 380

Val Leu Glu Lys His Phe Gly Tyr Lys Leu Cys Ile Phe Glu Arg Asp
385 390 395 400

Val Val Pro Gly Gly Ala Val Val Asp Glu Ile His Ser Leu Ile Glu
405 410 415

Lys Ser Arg Arg Leu Ile Ile Val Leu Ser Lys Ser Tyr Met Ser Asn
420 425 430

Glu Val Arg Tyr Glu Leu Glu Ser Gly Leu His Glu Ala Leu Val Glu
435 440 445

Arg Lys Ile Lys Ile Ile Leu Ile Glu Phe Thr Pro Val Thr Asp Phe
450 455 460

Thr Phe Leu Pro Gln Ser Leu Lys Leu Leu Lys Ser His Arg Val Leu
465 470 475 480

Lys Trp Lys Ala Asp Lys Ser Leu Ser Tyr Asn Ser Arg Phe Trp Lys
485 490 495

Asn Leu Leu Tyr Leu Met Pro Ala Lys Thr Val Lys Pro Gly Arg Asp
500 505 510

Glu Pro Glu Val Leu Pro Val Leu Ser Glu Ser
515 520

<210> 31

<211> 580

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Phe Asn Ile Ser Gly Cys Ser Thr Lys Lys Leu Leu Trp Thr Tyr Ser
1 5 10 15

Thr Arg Ser Glu Glu Glu Phe Val Leu Phe Cys Asp Leu Pro Glu Pro
20 25 30

Gln Lys Ser His Phe Cys His Arg Asn Arg Leu Ser Pro Lys Gln Val
35 40 45

Pro Glu His Leu Pro Phe Met Gly Ser Asn Asp Leu Ser Asp Val Gln
50 55 60

Trp Tyr Gln Gln Pro Ser Asn Gly Asp Pro Leu Glu Asp Ile Arg Lys
65 70 75 80

Ser Tyr Pro His Ile Ile Gln Asp Lys Cys Thr Leu His Phe Leu Thr
85 90 95

Pro Gly Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Ile Cys Arg Pro Lys Met Ile
100 105 110

Lys Ser Pro Tyr Asp Val Ala Cys Cys Val Lys Met Ile Leu Glu Val
115 120 125

Lys Pro Gln Thr Asn Ala Ser Cys Glu Tyr Ser Ala Ser His Lys Gln
130 135 140

Asp Leu Leu Leu Gly Ser Thr Gly Ser Ile Ser Cys Pro Ser Leu Ser
145 150 155 160

Cys Gln Ser Asp Ala Gln Ser Pro Ala Val Thr Trp Tyr Lys Asn Gly
165 170 175

Lys Leu Leu Ser Val Glu Arg Ser Asn Arg Ile Val Val Asp Glu Val
180 185 190

Tyr Asp Tyr His Gln Gly Thr Tyr Val Cys Asp Tyr Thr Gln Ser Asp
195 200 205

Thr Val Ser Ser Trp Thr Val Arg Ala Val Val Gln Val Arg Thr Ile
210 215 220

Val Gly Asp Thr Lys Leu Lys Pro Asp Ile Leu Asp Pro Val Glu Asp
225 230 235 240

Thr Leu Glu Val Glu Leu Gly Lys Pro Leu Thr Ile Ser Cys Lys Ala
245 250 255

Arg Phe Gly Phe Glu Arg Val Phe Asn Pro Val Ile Lys Trp Tyr Ile
260 265 270

Lys Asp Ser Asp Leu Glu Trp Glu Val Ser Val Pro Glu Ala Lys Ser

275 280 285
 Ile Lys Ser Thr Leu Lys Asp Glu Ile Ile Glu Arg Asn Ile Ile Leu
 290 295 300
 Glu Lys Val Thr Gln Arg Asp Leu Arg Arg Lys Phe Val Cys Phe Val
 305 310 315 320
 Gln Asn Ser Ile Gly Asn Thr Thr Gln Ser Val Gln Leu Lys Glu Lys
 325 330 335
 Arg Gly Val Val Leu Leu Tyr Ile Leu Leu Gly Thr Ile Gly Thr Leu
 340 345 350

 Val Ala Val Leu Ala Ala Ser Ala Leu Leu Tyr Arg His Trp Ile Glu
 355 360 365
 Ile Val Leu Leu Tyr Arg Thr Tyr Gln Ser Lys Asp Gln Thr Leu Gly
 370 375 380
 Asp Lys Lys Asp Phe Asp Ala Phe Val Ser Tyr Ala Lys Trp Ser Ser
 385 390 395 400
 Phe Pro Ser Glu Ala Thr Ser Ser Leu Ser Glu Glu His Leu Ala Leu
 405 410 415

 Ser Leu Phe Pro Asp Val Leu Glu Asn Lys Tyr Gly Tyr Ser Leu Cys
 420 425 430
 Leu Leu Glu Arg Asp Val Ala Pro Gly Gly Val Tyr Ala Glu Asp Ile
 435 440 445
 Val Ser Ile Ile Lys Arg Ser Arg Arg Gly Ile Phe Ile Leu Ser Pro
 450 455 460
 Asn Tyr Val Asn Gly Pro Ser Ile Phe Glu Leu Gln Ala Ala Val Asn
 465 470 475 480

 Leu Ala Leu Asp Asp Gln Thr Leu Lys Leu Ile Leu Ile Lys Phe Cys
 485 490 495
 Tyr Phe Gln Glu Pro Glu Ser Leu Pro His Leu Val Lys Lys Ala Leu
 500 505 510
 Arg Val Leu Pro Thr Val Thr Trp Arg Gly Leu Lys Ser Val Pro Pro
 515 520 525

Asn Ser Arg Phe Trp Ala Lys Met Arg Tyr His Met Pro Val Lys Asn
530 535 540

Ser Gln Gly Phe Thr Trp Asn Gln Leu Arg Ile Thr Ser Arg Ile Phe
545 550 555 560
Gln Trp Lys Gly Leu Ser Arg Thr Glu Thr Thr Gly Arg Ser Ser Gln
565 570 575
Pro Lys Glu Trp
580

<210> 32

<211> 495

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 32

tgcgaccttc cacagaccca ttccctcggc tctcgaagaa ctctgatgtt gctggcccag 60

atgcggaaga ttctcttttt ctcatgtctg aaagacagge acgactttgg ttttcccag 120

gaggagtctg gaaaccagtt ccagaaagcg gaaaccattc ctgtgctgca cgaaatgatc 180

caacaaattt tcaacctgtt ttcaactaaa gatagctccg ctgcatggga cgagacactc 240

ctcgataagt ttatacaga gctttaccag cagttaaatg atctggaagc ttgtgtcatc 300

caaggggtcg gcgtaaccga gacgcccctg atgaaggagg atagcatact ggcagtgcgg 360

aagtacttcc agaggatcac cctctatcta aaggaaaaaa agtacagtcc gtgcgcctgg 420

gaagtggtta gagccgaaat catgcgtagc ttttccttat ctacaaattt gcaggagtcg 480

ttgcgcagta aagag 495

<210> 33

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 33

atgagttata attactcgg atttctacag cgtcttagca acttccaatg tcagaagctg 60

ctgtggcaac tcaacggcag gctggagtac tgcctcaaag atagaatgaa ctttgatatt 120
cccgaagaaa tcaagcagct tcagcagttc cagaaagagg acgccgcact aaccatatac 180
gagatgctgc agaacatttt cgctatatc agacaggact cgtcctctac tggatggaat 240

gagaccatcg tcgagaattt gctggccaat gtgtatcatc aaattaacca cctcaagacg 300
gtgcttgaag aaaagttgga aaaagaggac ttcactagag gcaaactgat gtcacccctt 360
cacctcaaac gctactatgg gaggatcctg cactacttaa aggcgaagga gtatagccat 420
tgcgcttga caatcgttcg cgtagagatt ctgcggaatt tttactttat caatcgtttg 480
acaggttacc tgcgaaac 498

<210> 34

<211> 414

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

caggatccct acgtgaagga agcagaaaat ctcaaaaagt atttcaatgc gggccatagc 60
gatgtggcgg ataacggcac cctgtttctg gggattctta agaattggaa agaggagtct 120
gataggaaga ttatgcagtc ccagatcgtg agcttctatt tcaagctgtt caaaaacttc 180
aaagacgacc agtcgatcca aaaatctgtt gagacaataa aagaggacat gaatgtgaag 240
ttttttaatt caaacaaaaa gaagcgcgac gattttgaga aattaacgaa ctactccgtc 300
accgacttga acgtacaacg aaaggctatt cacgaactaa tccagggtcat ggctgaactg 360
agtcctgccg ccaagactgg taagcgtaaa cggagtcaga tgctctttag agga 414

<210> 35

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

gtgcgatctt caagccggac accctcagac aagccagtgg cacacgtggt agcgaaccca 60
caagctgagg ggcagctcca gtggctcaat cggcgtgcc aacccctgtt agccaatggg 120
gtcagactta gggacaacca acttgtggtta ccctcggaag gattatactt gatttacagt 180

caggtgctgt tcaaaggaca gggctgccct tccacacatg tctgctcac tcacacgac	240
tcccgcattg cagtgtctta tcagaccaag gtcaacttgc taagcgctat caaaagtcca	300
tgctcagagag agaccccgga gggctgctgag gctaagcctt ggtacgaacc tatctatctg	360
ggcggagtct ttcaactgga aaaaggatgat agactgagcg cagagatcaa taggcccgat	420
tacctggact tcgccgaatc cggccaggtt tttttggga taatcgccct c	471
<210> 36	
<211> 459	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 36	
gcgcctgtca gaagcctcaa ctgcacgtg agggactcac agcaaaagag cctggctcatg	60
agtggccctt acgagctgaa agcactccac ctacaggggc aggacatgga acaacaggtg	120
gttttctcca tgtctttcgt acagggagag gactctaacg ataagatccc cgtggctttg	180
ggcttaaaag agaaaaacct gtatctgagc tgtgtgctaa aggacgataa gcccacactt	240
cagctcgagt ccgttgatcc aaaaaattat ccaagaaga aatggaaaa gcggtttgtg	300
tttaacaaga ttgagattaa taacaattg gaattcgaat cagcccagtt ccctaattgg	360
tacatcagta cctctcaagc cgaaaatatg ccggtgtttc tgggaggac caagggtggc	420
caggatataa cagacttcac tatgcagttt gtctcgtcc	459
<210> 37	
<211> 549	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 37	
gtgccgcccg gggaagatag caaggatgtg gctgctctc acaggcagcc actgacaagc	60
agcgagagaa tcgacaagca aataaggtat attcttgatg gaatcagcgc gctgcgaaag	120
gagacatgta acaagtcgaa tatgtgcgag tcttcaaag aagcattgc tgaataaat	180
ctgaacctcc caaaaatggc cgagaaagac ggctgctttc agtccggttt taacgaggag	240
acttgtttag taaagattat aacgggcttg ttggaattcg aagtctacct agaatactc	300

caaaatagat tcgagagtag tgaggaacag gcccgcgctg ttcagatgtc aacaaaagtg	360
ttgatccaat tcttcagaa aaaagccaag aacttagatg caatcaccac acctgacccc	420
actaccaatg cctctctgct caccaagctg caagcccaga accagtggct gcaggacatg	480
actaccatc taattctgcg gtcttttaag gagttcctcc agtcatcct gcgtgcactt	540
cggcagatg	549
<210> 38	
<211> 591	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 38	
cgaaatctgc cagtggctac ccccgacccg ggcatgttc cctgcctcca tcatagccag	60
aatctgtca gagcggtcag caacatgcta cagaaggccc gccagacctt agagttttac	120
ccttgacct ctgaggaaat cgatcacgaa gacatcacca aagataagac tagcacggtt	180
gaagcctgtc tccattgga acttacaaaa aatgaatctt gtctgaattc cagagagaca	240
tcttttatca ctaatggaag ttgcctcgcc agtcggaaaa cttccttcat gatggccctg	300
tgtctgagtt caatctacga ggatcttaag atgtatcaag tggaattcaa aacgatgaac	360
gcaaaactgt tgatggatcc taagaggcag atatttttgg atcagaacat gttagctgtg	420
atcgacgagc tgatgcaagc actcaacttc aactcagaga cagtccccca gaagtcctcc	480
ctggaggagc ctgacttcta caagacgaaa attaagctat gcattctgct tcacgcattc	540
aggatacggg ccgtaacaat tgaccgtgtg atgagctatc tgaacgcttc g	591
<210> 39	
<211> 918	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 39	
atctgggagc tcaaaaagga tgtttatgtg gtcgaacttg actggtaccc ggacgcacca	60
ggggagatgg tgggtgtgac ctgcgacacc cccgaagagg acgggattac atggactttg	120

gaccagtcca gtgaagtcct gggctcggga aagacctga ctatccaggt gaaggagttc 180

ggagatgctg gacaatafac atgccacaag ggcggggaag ttttgagcca ttccctcctg 240

ctgctgcata aaaaagagga tggatatttg agcactgata ttctgaaaga ccagaaggaa 300

cccaagaaca aaacttttct gcggtgtgag gccagaatt acagtgaag attcacctgt 360

tgggtggttaa ccacaatctc taccgatctt accttttccg tcaaatcaag tcgcggcagc 420

agcgatccac agggcgtagc gtgcggcgct gccacactaa gcgcggagag agtgcggggt 480

gacaacaagg aatagagta ctccgttgag tgcagaag actctgcatg cctgcccga 540

gaggaatcat taccgatcga agtaatggtg gatgctgttc aaaaactgaa gtatgaaaac 600

tacacttctt catTTTTcat aaggacatt atcaagcctg atcctccaaa gaacctccaa 660

cttaaacac tcaagaatag ccgtcaggta gaggtgtcct gggagtacc cgtacctgg 720

tcaacgcccc actcatattt ctccctgacg ttctgtgtgc aggtgcagg gaaatccaag 780

aggagaaga aagacagggt ctttacagat aagacatctg ccactgtcat ctgcagaaaa 840

aatgcctcta tatccgtgcg agcccaggac cgctactatt ctagtagctg gagcgagtgg 900

gctagtgtac cttgttcg 918

<210> 40

<211> 387

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 40

cacaagtgtg atattacact ccaagaaata atcaagaccc tgaacagcct aaccgagcag 60

aaaactctct gtacggaatt gaccgttacc gatattctcg cagctagtaa gaatacaact 120

gaaaaagaga cgttttctcg tgccgccaca gtccctgaggc agttttatc acatcacgag 180

aaagacaccc ggtgccttgg ggcaactgcc caacagtctc atgccacaa acagctgac 240

agattcttga agcggctgga caggaatctc tggggattag ctggcctgaa ttcttgcccc 300

gtgaaggagg cgaaccagag cactctggag aacttcctgg aacgacttaa gacaattatg 360

agagagaagt actccaaatg ctccctc 387

<210> 41

<211> 480

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 41

tcacccggac aggttactca atctgaaaat agttgcaccc attttccagg aaatctgcct	60
aaatctgcct gggacttacg cgatgcattt tcgcgtgtaa aaacattctt tcagatgaaa	120
gatcaactgg ataacctgtt gctaaaagag agcctgcttg aggatttcaa gggctatctg	180
ggctgtcagg cgctctccga aatgattcaa ttctacctcg aagaggtgat gccccaggcc	240

gagaaccagg acccagacat caaggccac gtgaattctc tgggggagaa tctgaaaacg	300
ctcagattgc gactcagacg gtgccacagg tttttacctt gtgaaaaca gagcaaagcc	360
gttgagcagg tcaagaacg ttttaataag ctctcaggaaa aaggatctta taaggcaatg	420
tccgagttcg acatattcat taattacatt gaggcttaca tgaccatgaa gatccggaac	480

<210> 42

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 42

ttaacatgtc tgggcgggtt cgctcacct ggaccagttc ccccttcaac cgctctcaga	60
gaactgattg aggagctcgt caatatcacc cagaacaaa aagccccact ctgcaatgga	120
agtatggtgt ggtctattaa cttgactgcc ggcatgtact gtgccgcact ggagtctttg	180
atcaactgtt ccgggtgcag tgcaatcgaa aagacgcagc ggatgctgag cggcttttgc	240
ccccacaagg tgagcgtctg tcagttttcc agccttcacg tgcgagatac aaagatagaa	300
gtagcgcagt tcgtcaagga cctgctgctg catcttaaaa aactatttcg cgagggtagg	360
ttcaat	366

<210> 43

<211> 471

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 43

tattttggca aactcgaaag taagctgagc gtgattcgga atcttaacga tcagggttta	60
ttcatcgatc aaggcaacag accactcttt gaagatatga cagattcaga ctgtagggat	120
aatgccccta ggaccatctt tattataagc atgtataagg actctcagcc ccgcggtatg	180
gcagtaacga ttagcgtaa gtgcgagaag atttctacac tttcatgcga aaacaaaatc	240
atctcttca aagagatgaa ccctcccgat aatatcaaag ataccaagtc ggacataatt	300
ttctttcaga gatccgtccc aggacacgac aataagatgc aaticgaatc cagcagttac	360

gagggatact ttctggcttg tgagaaggaa cgtgacttgt tcaaactgat cctgaagaaa	420
gaggacgagc taggggaccg atctatcatg ttcactgtgc agaacgagga c	471

<210> 44

<211> 1590

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

aagaacctga aatccccaca gaaagtcgag gtggacatca tcgatgacaa ttcatctta	60
agatggaacc gtagcgatga gtccgtcgga aatgtcacat tttcttttga ttatcagaag	120
accgggatgg acaactggat taagctgtcc ggttgccaga acataaccag taccaagtgt	180

aacttcagca gcctcaaact caatgtatat gaggaaatca agctgaggat ccgggccgag	240
aaggaaaaca caagctcctg gtatgaagtt gattcattta ctccatttcg aaaagcgcaa	300
ataggacccc cggaagtcca cctcaggct gaagataaag caattgtaat acacatatcg	360
cctggcacca aggactctgt gatgtgggct ttagatgggc tgtcattcac gtacagcctg	420
gtgatctgga agaacagttc tggggtggag gagagaatag aaacattta tagtcgccac	480
aaaatctaca aattgtcacc cgaaacaacc tattgcctga aggtcaaggc ggcactattg	540
acgtcctgga agatcggcgt gtactcacca gtgcattgta taaagacaac agtggaaaac	600

gagcttcccc cgccggagaa tattgaggtt tccgtgcaga atcagaatta tgtgttgaag	660
tgggactaca catatgcaa tatgaccttc caggttcaat ggcttcatgc atttctgaaa	720
agaaaccctg gtaaccacct ttacaaatgg aagcagattc ctgactgcga gaatgtcaag	780
accacacagt gcgtgttttc tcaaaacgtt ttccagaaag gcatctatct gctacgggtc	840
caggcttccg atggcaataa tacctcattt tggagcgagg aaattaaatt cgacactgaa	900
atccaagcct tctactccc tcccgattt aacatcagga gtctgtctga tagcttccat	960

atttacatcg gtgctcccaa gcagctctgga aacactcccg tgatccagga ttacccctc 1020

atctacgaga tcattttctg ggaaaacacc tctaacgccg aacggaagat tatagagaag 1080

aaaactgacg tcaactgtgcc taacctgaaa ccattaactg tctattgcgt caaagctagg 1140

gcccacacca tggatgaaaa actgaacaag tctagcgtgt tcagcgacgc agtttgtgag 1200

aaaacgaagc caggaaatac ttctaagatt tggcttatcg tgggcatttg tatcgctctg 1260

ttcgcaactgc cttttgtaat ctacgccgc aaggtttttc tccgctgtat taattatgtg 1320

tttttcccat ccctgaagcc atcatcgctcg attgacgagt acttctctga gcaacctctt 1380

aaaaacctgt tgttgtccac cagtgaagag cagattgaga aatgcttcat tatcgaaaat 1440

atttcaacaa tcgccacagt ggaggagacg aatcagaccg acgaggacca taagaagtac 1500

agcagtcaga catctcagga ttccgggaat tacagcaatg aagatgaaag tgaatccaaa 1560

actagcgagg agctccaaca ggactttgtg 1590

<210> 45

<211> 1467

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

atcagctacg actccccga ttacaccgac gagtctctga cctttaaaat ctccctacgt 60

aacttcaggt ccattctctc ctgggaactg aaaaaccata gcattgtgcc gactcactat 120

acactgctgt ataccataat gtctaaacc gaggatctga aggtggtgaa gaactgtgcg 180

aacaccacaa gatccttctg cgacctgaca gatgagtggc gatctacca tgaagcctac 240

gtcacggtcc tcgagggtt cagcggtaat accacacttt tcagctgctc acataacttt 300

tggttggcca tcgatatgtc ctttgaacca cccgagttcg agattgtcgg tttcaciaac 360

cacatcaatg tcatggtgaa atttccttct attgtcgagg aagaactcca gtttgatttg 420

agcctcgtga ttgaggagca gtcagaggga atcgtgaaga agcataagcc cgaaataaag 480

ggaaatatga gtgggaactt cacttacata atcgacaagc tcatcccaa cacgaattat 540

tgtgtgtcag tgiatctga gcactcggat gagcaagccg tgatcaagtc tccacttaag 600

tgcactctcc tgccgccagg ccaggagtca gagagcgtg aatcggttaa gataggcggg 660

atcattaccg tcttctcat cgcactggtg ttgacttcta ctattgttac cctgaagtgg 720

atcgatatca tctgcttgcg caactctctg ccaaaagttc taaactttca caattttctg 780

gcctggccct tccccaatct tcctcctctg gaggccatgg acatggttga ggttatctat 840
ataaatcgga aaaaaaaagt ctgggactac aattacgatg acgaaagtga ctgagacacg 900
gaggccgcac caaggacctc tggagggggc tatactatgc acggccttac cgtgagacct 960

ttaggacagg catctgctac aagcactgaa agccagctga ttgaccaga gagcgaggaa 1020
gagcctgac taccagaagt ggatgtagag ctgccgacaa tgcctaagga ctcccccaa 1080
cagctcgaac tgttgagcgg cccttgtgaa aggcgcaaaa gtccttgca agatccgttc 1140
cctgaagaag actatagcag taccgaagga tccggcggtc ggattacatt caacgtggat 1200
ttaaatagtg tatttttacg ggttctggac gatgaggaca gtgatgatct ggaggcgccc 1260
cttatgctgt cctcccatct ggaggagatg gtagaccccg aagatccaga taacgtgcag 1320
tctaatacacc ttctggcttc cggggaaggt actcagccaa cctttcctag tcctttctca 1380

gagggttat ggtcagaaga cgcaccaagc gatcagtcag acacaagtga gagcgacgta 1440
gacctcgggg acgggtacat tatgaga 1467

<210> 46
<211> 1416
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 46

gaaatgggga ctgccgactt gggacctagc agtgtccca ctcccacaa cgtgaccatc 60
gagtcttata atatgaatcc tattgtttat tgggaatac agatcatgcc tcaggttcca 120
gtgttactg ttgaagtga aaattacgga gtgaagaact cagagtggat agacgttgc 180

ataaacatat ctaccatta ctgcaatatt tccgaccag tggcgaccc cagcaacagt 240
ttgtgggtca gagtgaagc tcgcgtgggc cagaaggaga gtgcttatgc caaaagcgaa 300
gaattcgccg tttgtagaga tggcaagatc gggccccca aattagacat tcgcaaagaa 360
gaaaaacaaa ttatgatcga tatcttccat ccctctgtct tcgtcaacgg cgacgaacag 420
gaggtagatt atgatccaga gacaacgtgt tacatcaggg tatacaacgt ttacgtgagg 480
atgaatgggt cagagatcca gtataagatc ctactcaaa aggaggacga ctgtgacgaa 540
attcagtgtc aactcgccat ccagtgctct tcgtgaata gccagtactg cgtgtctgcc 600

gagggtgtgc ttcacgtttg gggagtcaca actgaaaagt ccaaagaagt ttgtattacc 660
atttttaaca gctctatcaa gggctccctg tggataccag tggtagcggc actgctgctg 720

ttccttgtag tcagcctggc cttcatctgc ttctatatta agaagatcaa ccctctgaag 780
gagaagagca tcatactacc caagtcgctt atctcagtcg tgcgggccgc caccctagaa 840
actaagcccg aatcaaaaata tgtatccctg atcacaagct accagccatt ttcattagag 900
aaagaagtcg tgtgcgagga gcctctgtcc ccagcaactg tgccaggtat gcatacggag 960
gacaatccgg gtaaagtaga gcacaccgag gagctgtcca gcattacaga ggtcgtcacc 1020

acagaggaga acataccgga tgtggtgcct ggaagtcac tcacacctat tgagcgtgaa 1080
tctagcagtc ccttgtcttc taatcagagt gaaccgggga gtattgcatt aaactcctac 1140
cactcccgga attgcagcga aagcgaccac tcgagaaatg ggtttgatac cgatagtctt 1200
tgtctggaat cccactcacc actgagcgat tctgagtttc cgccaaacaa caagggcgaa 1260
attaaaacgg agggacaaga gctcatcacc gtcacaaagg ctccaaccag ttttggttac 1320
gacaagcctc atgttttggg ggatctgctt gtggatgact caggcaagga gtccttcatt 1380
ggataccgac ctacagagga ttccaaagag tttagc 1416

<210> 47

<211> 948

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

gccccccctg atcctctctc acagctaccc gcccacagc atcccaagat aagactgtac 60
aatgccgagc aggtgcttag ctgggagccc gtggcactat caaacagtac gagaccctg 120
gtgtaccagg tacagttcaa gtacacagac agcaagtggg ttaccgctga cattatgagc 180
attggagtca attgactca gatcaccgca accgagtggt actttacagc agcttcaccc 240
tccgccggat tccctatgga cttcaacgtc actctgcggc ttcgtgcaga actgggcgct 300

cttcattccg cctgggtgac aatgccttgg ttccagcact atcggaacgt caccgtaggg 360
ccccctgaaa atatcgaagt aaccctgga gaaggttcgc tgataataag gttcagctct 420
ccgtttgaca ttgctgatac atccactgcg ttcttctgct actatgtgca ctactgggag 480
aagggcgagg ttcaacaagt gaaagggcca ttcaggagca acagtatcag tctcgacaac 540
ctgaaacctt ctgcgtcta ttgcctcaa gtgcaggctc aactgctgtg gaacaaaagt 600
aatattttcc gagttggcca cctgtcta atctctgtt atgagaccat ggccgacgca 660
tctacggagt tgcagcaggc catctcatt tctgtgggca cattttccct gctgtcggtt 720

ctggccggtg ccgtgttttt tctcgttttg aaataccgcg gcttgatcaa atactggttt 780
catacccccac catcaatacc attacagatc gaagagtatc ttaaagatcc aactcagcca 840
atcttagagg cgctcgataa ggactctagc ccgaaggacg atgtgtggga ttccgtgtcc 900
atcatcagct ttcccgaata ggagcaggaa gatgttctgc aaactttg 948
<210> 48
<211> 1278
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 48
ttggtacccc atcttggcga ccgagagaaa cgggatagtg tctgtcccca agggaaatat 60

atacaccacac agaataactc tatctgctgc actaagtgcc ataaaggaac gtacctttat 120
aacgactgcc caggccccgg ccaagatact gactgcagag agtgcgagtc tgggagcttc 180
accgcctccg agaatcactt gagacattgc ctgagttgta gcaagtgcag gaaggagatg 240
gggcaggttg agatctcatc atgtaccgtt gatcgggaca ccgtctgtgg atgccgcaaa 300
aatcagtatc ggcattatig gtccgaaaac ctatttcagt gttttaactg ttctttgtgc 360
ctgaacggaa cagtccacct gagttgccag gaaaaacaga atacagtttg cacttgccac 420
gctggctttt ttctccgca gaacgaatgt gtgtcctgtt ccaattgtaa gaagtctcta 480

gaatgtacaa agctgtgtct gcccacaaac gagaacgtga aaggaactga ggacagtgg 540
acaaccgtgt tgctgcctct ggtgatcttc ttccggctct gcctcctcag tctgcttttc 600
attgggctaa tgtaccggtg ccagcgttgg aaatctaagt tatactcaat tgtctgtggg 660
aagtccaccc ctgagaagga aggagaactg gaaggtacta ccaccaaacc actgggtcca 720
aaccctcctt tctctctac acccggtttt actcctaccc tgggcttctc accggtgccc 780
agctcaacgt tcaccagctc gagcacatac acccctggcg attgtccaa ctctgcagca 840
ccaaggcgtg aagtggcccc accctaccag ggtgtgatc caatacttg caccgatta 900

gccagcgatc cgattcctaa tcttttacag aagtgggagg attcgccca caaacccag 960
agcctggaca ctgacgaccc cgccacgtg tatgtgtgg tcgagaatgt accgcctctc 1020
agatggaagg aatttgtgag gcgactgggc ctgtccgatc acgagatcga cagactggag 1080
ttgcaaatg gtcgatgcct ccgggaggcc cagtacagca tgtgtgttac atggaggagg 1140
cgcacacctc gcaggagggc gactcttgaa ttgtgggac gcgtgctcag agatatggac 1200
ttactcggat gtcttgaaga cattgaagag gcgtctctgc gccagcagc cctgcctccg 1260

gcaccatccc tgctcaga 1278

<210> 49

<211> 1317

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

ctgcctgccc aggtcgcttt tacaccatat gcacctgagc ctggttccac gtgtaggctt 60

agggagtact acgatcaaac cgctcagatg tgttgctcca agtgtagtcc aggccagcac 120

gcaaaagtct tttgtacaaa gacgtcagat accgtgtgcg acagctgcga agatagcacc 180

tataccagc tggtgaattg ggttcccgaa tgtttgtctt gtggctcccg ctgctctagt 240

gaccaggtgg aaacacaggc ctgcactcgg gaacagaacc gtattgtac ctgcaggccc 300

ggttggtact gcgcactgtc caaacaagag ggggtgtagac tgtgtgcccc ttgcgcaag 360

tgtcgtccag gcttcggtgt ggcaagacct ggaacagaga cttcagacgt cgtttgtaag 420

ccctgcgccc ctggcacatt ctccaatacc acctcatcta ccgacatatg cagacccac 480

caaatatgca acgtggtggc tatecctggg aacgcctcca tggacgctgt ttgcacttcc 540

acttctccca ctcggtctat ggctcccgtt gccgtgcatt tacccaacc cgtgagcact 600

cggagccaac acacacagcc aacacccgag ccaagtaccg ccccagtagc cagcttctta 660

ctcccatgg gcccatctcc accggctgag ggatctaccg gggattttgc tctgcctgtc 720

gggctaactg tcgggggtgac ggcgctcgga ttgctcatta tcggagtggg aaactgcgtg 780

attatgactc aggtgaaaaa gaagccttta tgcctccaga gagaagcgaa agttcccccac 840

ctgcctgcag acaaggccag gggtagacag ggcccgaac agcaacatct gctgatcacc 900

gccccctctt caagctccag cagcctggaa tccagtgccg gtgcacttga tcggcgcgca 960

ccaacgcgaa accagcccca ggcccctggg gtagaggcat caggcgctgg agaagcgcg 1020

gctagcacag gcagttccga ttccagccct ggagggcatt gaacacaggt aatgtcacc 1080

tgcactgtta atgtgtgtc gtctcggac cacagctctc aatgttcaag ccaggcctca 1140

agcactatgg gcgacactga tagctctccc tccagtcac cgaaggacga gcaggcccc 1200

tttagtaaag aggagtgtgc cttccgaagt cagctggaga caccagaaac cctgcttggg 1260

tctactgaag agaaaccact ccctcttggc gtgccagatg cgggaatgaa gccgtcg 1317

<210> 50

<211> 1656

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

ctcgaggcgcg ataagtgcaa agaaagagag gaaaaaatca ttcctggttc tagcgccaac	60
gaaatcgatg tccgcccctg tccactgaat cctaacgagc ataaggggac tataacatgg	120
tataaggacg acagcaagac ccctgtgtct acagaacaag caagcaggat acaccagcac	180
aaagaaaagc ttctgtttgt accagcaaag gtcgaggaca gcgggcatta ttattgcgtg	240
gtacgaaca gttcttactg cctcagaatc aagatttccg ctaagtttgt cgagaacgaa	300
cctaacttat gttacaacgc acaggctatt tttaaacaga agctcccagt tgctggggat	360
ggcggcctgg tgtgtcccta catggagtgt tttaaaatg agaataatga gctacctaaa	420
ctgcaatggt acaaggactg caaacccctt ttgctcgaca atattcactt cagcggagtg	480
aaagatcggc tgatttgtat gaacgtggct gagaaacacc gcgggaacta tacatgccac	540
gcctcttata cgtacctggg caagcagtag ccgataccta gattgattga atttataaca	600
ctggaagaga acaagccaac tcgtctctgc atagtatccc ccgcaaacga aacctggag	660
gtggacttgg gttctcagat ccagctgatt tgcaatgtta ccgggcaatt gattgatatc	720
gcctatttga agtggaatgg ttctgtcatt gacgaagacg atccagtgtt aggagaggac	780
tattatagcg tagaaaatcc tgcgaacaag aggcgggtcga ctctgataac tgtcctgaac	840
atcagtgaga tcgagagccg attttataaa catccattca catgtttcgc caaaaataca	900
cacgggatcg acgccccta cattcagctg atctaccccg taaccaatit ccagaagcac	960
atgatcgga tatgcgtgac gctaaccgtg atcattgttt gctcagtgtt catttacaag	1020
atcttcaaga tcgacatcgt cctttggtat agggatagct gttacgactt tctgcccatt	1080
aaggcatcgg atggcaaac ctacgacgt tacatcttgt acccaaagac cgtgggagaa	1140
ggctcaacct ccgactgtga cattttcgtc tttaaggtgc tccctgaggt cctcgagaaa	1200
cagtgtggct ataaactgtt catctatggc cgggatgact acgtgggcga ggatatagtt	1260
gaagtcataa atgaaaatgt taagaaatca cggaggctga tcatcattct agtcggggag	1320
acctcaggtt ttctctggct cggcggctcc tcagaggagc agattgcgat gtacaacgt	1380
ctggtgcaag atggaatcaa ggtggttctg ttggagctcg aaaagatcca ggattacgag	1440
aaaatgcccc agagcattaa gttcatcaaa caaaaacacg gagccattag atggagtgg	1500

gatttcacgc aaggaccgca gtccgccaag acacgtttct ggaaaaacgt gcgctatcat 1560
atgccctgtc agaggagatc cccctccagt aaacatcagc tgttatctcc ggcgactaag 1620
gaaaagcttc agcgcaagc ccatgttctt cttgga 1656

<210> 51

<211> 1650

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 51

tccgagcggc gcgatgattg gggcttagat accatgcggc agattcaggt gttcgaagac 60
gagcctgctc gcattaaatg cccgctcttt gagcacttcc tgaagtttaa ttacagcact 120
gtcactccg caggactcac actgatctgg tattggacac gccaagacag agatctggag 180
gagccatta attttaggt ccccgagaac aggatctcta aggagaagga cgtgctgtgg 240
tttcggccga cactactgaa cgatactggg aattacacat gtatgcttcg aaatactacc 300
tattgtcca aggtggcttt tccacttgag gtggtgcaga aagacagctg ttttaatagc 360
ccaatgaaac tgcccgatga caagctgtac atcgaatatg gcatacacag aatcacatgc 420

cctaacgtcg acggctactt ccctagctca gtttaagccga ccataacttg gtatatgggc 480
tgctataaaa tacagaactt caataatgta atccccgagg gtatgaactt gagtttctctg 540
atcgactga tatctaaca cgggaactac acctgtgtgg tgacttatcc cgagaacgga 600
cgcacattcc attgacaag gacgttaact gtcaaggtag tgggtagtcc taagaatgca 660
gttctctccg tgattcacag ccctaataatg cacgtggtgt atgaaaaaga accaggtgaa 720
gaactcctga tcccctgcac ggtgtacttc tcttttttaa tggactcccg taatgaagtt 780
tggtggacca tcgacggcaa aaaacctgat gatattacca tcgacgtgac aatcaacgag 840

agcatttcac atagtcggac cgaagatgag acaagaaccc agattcttag cataaaaaaa 900
gtgacttctg aagacctgaa gcgcagttac gtatgtcacg cgcgatccgc aaaaggggaa 960
gttgccaagg ctgccaaggt gaagcagaaa gtccctgccc cacggtacac cgtagagctg 1020
gcctgtggct tcggagctac ggttttgcctg gttgttatcc ttatcgctgt ctatcatgtg 1080
tactggttgg agatggtgct tttttatcgg gccatttcg ggaccgatga gacgattcta 1140
gacggaaagg agtacgatat ttacgtctcg tacgccagaa atgcggagga agaggaattc 1200
gtgctcttaa ccctgagggg agtactggaa aacgagtttg gctacaagtt gtgtatTTTT 1260

gacagagatt cactgccagg aggaattgtc actgacgaga cactctcatt catccagaaa 1320
tctaggaggt tgctcgttgt cctgagtgca aattatgtgc tccaaggcac ccaggccttg 1380
ctagaactga aggcggggct tgaatacatg gcctctcgcg ggaacatcaa cgtaattctg 1440
gtgcagtaca aagcagtga ggagacccaaa gttaaagagc tgaacgagc caagacagtc 1500
ctcactgtca tcaagtggaa aggtgaaaaa tcaaagtatc cacaaggagc attctggaag 1560
cagcttcaag tcgctatgcc cgtgaagaag tcccccgctc gttcctcctc ggacgagcag 1620
ggcctgagct acagctctct caagaatgtc 1650

<210> 52

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 52

cttgcaccaa gacgctgtcc ggctcaggag gtcgctaggg gaggctgac ctgctgccg 60
ggcgactccg tgacctgac atgtcctgga gtggagcctg aggacaacgc aacagttcac 120
tgggtgctac ggaagcccg cgctggctcc catcttcca ggtgggccgg gatggggcgc 180
agactgcttc tcagatcagt gcagttacat gatagcggta attacagctg ctaccgcgct 240
ggaaggccgg caggcactgt gcacctcta gtggatgttc cactgagga gccacagttg 300

agctgctttc gaaaaagtcc cttgtctaac gtcgtatgcg agtggggccc tagatcaact 360
ccctccctca ccaccaaagc ggttctctc gtacgtaagt tccaaaactc tctgcccga 420
gattttcaag agccatgtca gtatagccag gagagtcaga agttctcatg ccagcttgca 480
gtcccgagg gtgactcatc ctctatatt gttagtatgt gcgtcgctc gtctgtgggg 540
tctaagttta gcaagactca aacttttcag ggctgcggca tctccaacc agacccccct 600
gccaacatta cagtgaccgc agttgccaga aacctaggt ggttgagcgt gacgtggcag 660
gatccccatt cctggaattc atattctac agactgcggt tcgagctccg atacaggcgc 720

gaacgtagca agacattcac cacgtggatg gtcaaagacc tgcagacca ctgtgtaac 780
catgacgctt ggagcggctc gcgccactg gtccagctgc gggcacaaga ggaattcgga 840
cagggtgaat ggagtgaatg gtctcctgag gctatgggca ctccgtggac cgaatctcgg 900
tctccaccag ccgaaaacga agtgtccacc cctatgcagg ctctgactac taataaggat 960
gacgataata tcttggttag ggactccgca aatgctacat cactgcctgt acaggattcc 1020
agtagtgttc ccctaccaac ctttttagtc gccggagggt ctctggcgtt cgggacgttg 1080

ctctgtatag ccattgtgct gcgtttcaaa aagacctgga aactgcgcgc cttaaaggag 1140

ggaaaaacaa gcatgcaccc cccatattct cttgggcagc tgggtcccga acggcccaga 1200

ccaacaccag tectggtgcc tcttatatcc cccccgtga gccctctag cctgggcagt 1260

gacaatacca gtagccataa taggcccgcac gcccgagacc ctcgctcccc atacgatatc 1320

tcaaacacag attatTTTTT tccccgg 1347

<210> 53

<211> 2688

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

gaactcctgg acccctgcgg gtatattagc cccgagcttc ccgtggtgca actgcattct 60

aacttcaccg cagtttgtgt gctcaaagaa aagtgtatgg attacttcca tgttaacgcc 120

aactacattg tttggaaaac taatcatttt acgataccaa aggagcagta cacaattatc 180

aacagaaccg catcatccgt cacatttacc gatatcgct ccttgaacat tcagctgaca 240

tgtaatatct taacattcgg tcaactggaa caaaacgtgt atggcatcac catcatctct 300

ggacttcctc cagaaaaacc caaaaatttg tcgtgtatcg tgaatgaggg aaaaaaatg 360

cgctgtgaat gggacggggg ccgggagact cacctcgaga cgaacttcac ccttaagtca 420

gagtgggcga cacataaatt tgccgactgc aaagcaaaga gagatacccc cacttcctgc 480

accgtcgact attcaactgt gtacttcgtc aacattgagg tgtgggtgga ggcggagaat 540

gcccttgga aggttacttc cgaccacatc aactttgatc ccgtctacaa ggtgaaaccg 600

aaccacccc acaacctgtc cgtcattaat tcagaggagc taagtcttat actcaagtta 660

acttgacga atccctccat aaagagtgtg attattctca agtataacat ccaatatagg 720

actaaagatg cttcaacctg gtcacagatc ccaccggagg acaccgcctc tacaaggtea 780

tcgttcaccg tgcaggatct taagccttc accgagtatg tgttcagaat ccgatgcatg 840

aaagaggacg gcaaggggta ttggagcgat tggagcgaag aagcttcgg cattacctac 900

gaggacaggc cticgaaagc accttctttc tggtaaaaa tcgaccttc tcacactcag 960

ggctaccgga ccgtgcagct tgtgtggaag actttgccac cattcgagc aaatggaaag 1020

atactggatt atgaggtcac actgaccgcg tggaaaagtc acttcagaa ctatacagta 1080

aacgccacca aactgacagt caatctcact aacgatagat atttagcaac cctgactgta 1140

cgaaacctgg tgggaaaatc tgacgccg cggtactgacta tccctgcttg tgactttcag 1200
gctaccacc ctgttatgga tctgaaggcc ttcctaagg ataacatgct atgggtcgag 1260
tggaccacac caagggaaag cgtcaaaaag tatattctcg agtgggtcgt tctgagcgac 1320

aaggcccat gtattacaga ctggcaacag gaggacggga cagtcatcg gacatatctg 1380
cgcggaatc tagctgaaag taaatgctac cttatcaccg tcacgccagt ctacgccgac 1440
ggccccggct ctccagagtc aatcaaggct tacctaaagc aggccctcc ctctaagggg 1500
ccaactgtga gaacaaaaa ggtaggtaag aatgaagccg tcctggagtg ggatcaactg 1560
ccagtggacg tacagaacgg ttctattcgc aactacacca tcttttacag gacgatcatt 1620
gggaatgaga cagcagtga cgtggattct tccataccg aatacacgt cagcagtctg 1680
acgtcggaca cattgtacat ggtcaggatg gctgcatata cagacgaagg agggaaggat 1740

gggcctgagt tcacctttac caccctaag ttcgtcagg gcgagattga agcaattgtg 1800
gtgccggtat gcctggcctt tctccttacg aactgctgg gtgttctctt ttgctttaat 1860
aagcgggacc tcatcaagaa acacatttgg cctaattgtc ccgacccag caaaagtcac 1920
atagcccagt ggagccctca tactccccc cgtcataatt ttaatagcaa ggatcagatg 1980
tacagcgacg gcaattttac agacgtgtcc gtcgtcgaag tagaagctaa tgataagaag 2040
ccctttctg aagacctgaa atccttggac ttattcaaaa aggagaagat caataccgaa 2100
gggcactcct cagggatagg gggcagcagt tgcattgtct catcccgctc ctctatcagc 2160

tccagcgatg agaacgagag cagccagaat actagttcca ctgttcagta cagcactgta 2220
gttcacagtg gctatagaca tcaggctccg agtgttcagg tgttctccag gagtgaatct 2280
accagccgtg tgitagactc agaagaacgc ccagaagacc tgcagctggt ggaccacgtg 2340
gatggagggt atggcattct gccgcgccag caatacttta agcagaactg ttctcagcat 2400
gaatccagcc ctgacatctc tcaatttgag cgaagcaaac aggtgtcaag cgtgaacgaa 2460
gaggatttcg ttcggcttaa gcaacagata tctgaccaca tctcacaatc ctgcggaagt 2520
ggacaaatga agatgtttca ggaggttagt gcggccgatg ctttcggccc tggcactgag 2580

ggtcagggtg aaagattcga gacagtgggt atggaagccg ctacagatga gggaatgccc 2640
aaaagctacc tcccacaaac cgtgcggcag ggaggatata tgccacag 2688

<210> 54
<211> 1917
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 54

tgcagaacta gcgaatgttg tttccaggac cccccgtatc ccgacgccga ttccggaagc	60
gcatccggac cacgtgacct gcgggtgctat cggatttcta gcgataggta cgaatgctca	120
tggcagtagc agggggccac tgctgggggtg agtcacttct taagatgctg ttttaagttcc	180
gggaggtgct gctatttcgc cgcagggtca gctactcgac tacagttttc tgaccaggct	240
ggagtaagcg tgctttatag agtgacactg tgggtcgaat cctggggccag gaaccaaacg	300
gagaagtac ccgaggtgac cctgcaactg tataactcag tcaaatacga gcctcctctg	360
ggtgacatta aagtgtcgaa actcggcggc cagcttagaa tggagtggga gacccccgat	420
aaccaggttg gcgcagaggt gcagttccgg caccgaacac cctcatctcc ttggaaactg	480
ggcgattgtg gtccgcagga cgacgatacc gagagttgct tgtgtcccct agagatgaat	540
gtcgcacagg agtttcagct gaggaggcgt cagctcggca gccaaggcag ttcttggtca	600
aaatggctct cccccgtctg cgttccccct gaaaatcctc cacagccgca ggttcgattc	660
agcgtggaac aactcgggca ggacgggaga cgccgcttga ctcttaagga gcaaccaacg	720
cagctcgaac tcccagaagg ttgccagggc ctggcacctg gcaccgaggt gacctaccgt	780
ttgcagttac atatgcttag ttgcccttgt aaggccaagg ctacacggac ctttcaccta	840
ggcaaaatgc catacctaag cgggtgctgca tacaacgtgg cggtcatttc ttccaaccag	900
ttcggacccg gtctgaatca gacctggcac atccccgcag ataccatac cgaacctgtg	960
gcgctgaata tcagcgtggg cacaatggc actacgatgt attggccggc ccgcgctcaa	1020
tctatgactt acigcatcga atggcagcct gttgggcaag atggaggact cgcgacatgc	1080
agccttactg ccccgaggga ccctgatcca gcaggatagg ccacttatc ttggagccgc	1140
gagtcggggg ccatgggaca ggagaagtgt tactacatca ccatatttgc gtcagctcat	1200
ccagaaaagc tgacctgtg gtcaaccgtt ctgagcacat accacttcgg gggcaatgcg	1260
tccgtgcgag gcacccaca ccacgtgtcg gtgaaaaacc actctctgga cagtgtgagt	1320
gttgactggg ccccaagcct gttgtccaca tgtccggggg tgctcaagga atatgttgc	1380
cgctgtcgag acgaggactc caaacaagtg tcggaacatc ccgtacagcc aacggagacc	1440
caagtcactc tgtctggact gagagccggc gtggcctaca cagtccaagt gcgggcagat	1500
acagcttggt tacggggcgt atggagccag ccacaaaggt tcagcattga ggtacaggtc	1560
tctgattggt tgattttttt tgccagtctg ggcagttttc tctctatcct gttggtcgga	1620
gtgttgggct atctgggact gaatcgcgcc gccagacatc tgtgcccccc actcccaacc	1680
ccatgtgcct cctccgcat agaatttcct gggggtaaag agacatggca gtggatcaac	1740

cctgtagact tccaggagga ggctagcctc caggaagccc tggttgtgga aatgtcatgg	1800
gataagggcg agagaacgga acctctcgag aagactgaac ttcccagagg agctcctgag	1860
ctcgcaacttg acacagaact gtcttttagag gatggggata ggtgtaaggc taagatg	1917
<210> 55	
<211> 2517	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 55	
aaaattgatg cgtgcaaacg cggcgatgtg accgtgaaac cgagccatgt gattctgctg	60
ggcagcacgc tgaacattac ctgcagcctg aaaccgcgcc agggctgctt tcattatagc	120
cgccgcaaca aactgattct gtataaatit gatcgccgca ttaactttca tcatggccat	180
agcctgaaca gccaggtgac cggcctgccg ctgggcacca cctgtttgt gtgcaaactg	240
gcgtgcatta acagcgatga aattcagatt tgcggcgcgg aaatTTTTgt gggcgtggcg	300
ccggaacagc cgcagaacct gagctgcatt cagaaaaggcg aacagggcac cgtggcgtgc	360
acctgggaac gggcgccgca taccatctg tataccgaat ataccctgca gctgagcggc	420
ccgaaaaacc tgacctgga gaaacagtgc aaagatattt attgcgatta tctggatttt	480
ggcattaacc tgaccccgga aagcccgga agcaacttta ccgcgaaagt gaccgcggtg	540
aacagcctgg gcagcagcag cagcctgccg agcaccttta ctttctgga tattgtgcgc	600
ccgctgccgc cgtgggatat tcgcattaaa ttccagaaag cgagcgtgag ccgctgcacc	660
ctgtattggc gcgatgaagg cctggtgctg ctgaaccgcc tgcgtatcg cccgagcaac	720
agccgcctgt ggaacatggt gaacgtgacc aaagcgaaag gccgccatga tctgctggat	780
ctgaaaccgt ttaccgaata tgaatttcag attagcagca aactgcatct gtataaaggc	840
agctggagcg attggagcga aagcctgcgc gcgcagaccc cggaagaaga accgaccggc	900
atgctggatg tigtgtatat gaaacgcat attgattata gccgccagca gattagcctg	960
ttttggaaaa acctgagcgt gagcgaagcg cgcggcaaaa ttctgcatta tcaggtgacc	1020
ctgcaggaac tgaccggcgg caaagcgatg acccagaaca ttaccggcca taccagctgg	1080
accaccgtga ttccgcgcac cggcaactgg gcggtggcgg tgagcgcggc gaacagcaaa	1140
ggcagcagcc tgccgaccgc cattaacatt atgaacctgt gcgaagcggg cctgctggcg	1200
ccgcgccagg tgagcgcgaa cagcgaaggc atggataaca ttctggtgac ctggcagccg	1260

ccgcgcaaag atccgagcgc ggtgcaggaa tatgtggtgg aatggcgcga actgcatccg 1320
ggcggcgata cccaggtgcc gctgaactgg ctgcgcagcc gcccgataa cgtgagcgcg 1380
ctgattagcg aaaacattaa aagctatatt tgctatgaaa ttcgcgtgta tgcgctgagc 1440
ggcgcacagg gcggctgcag cagcattctg ggcaacagca aacataaagc gccgctgagc 1500

ggccccgata ttaacgcgat taccgaagaa aaaggcagca ttctgattag ctggaacagc 1560
attccggtgc aggaacagat gggctgcctg ctgcattatc gcatttattg gaaagaacgc 1620
gatagcaaca gccagccgca gctgtgcgaa attccgtatc gcgtgagcca gaacagccat 1680
ccgattaaca gcctgcagcc gcgcgtgacc tatgtgctgt ggatgaccgc gctgaccgcg 1740
gcgggcgaaa gcagccatgg caacgaacgc gaattttgcc tgcagggcaa agcgaactgg 1800
atggcgtttg tggcgccgag catttgcat tgcattatta tggggggcat ttttagcacc 1860
cattattttc agcagaaagt gtttgtgctg ctggcggcgc tgcgcccga gtggtgcagc 1920

cgcgaaattc cggatccggc gaacagcacc tgcgcgaaaa aatatccgat tgcggaagaa 1980
aaaaccagc tgcgctgga tcgcctgctg attgattggc cgaccccga agatccgga 2040
ccgctggtga ttagcgaagt gctgcatcag gtgaccccg tgtttcgca tccgccgtgc 2100
agcaactggc cgcagcgcga aaaaggcatt cagggccatc aggcgagcga aaaagatatg 2160
atgcatagcg cgagcagccc gccgccgccc gcgcgctgc aggcggaaag ccgccagctg 2220
gtggatctgt ataaagtgt ggaaagccgc ggacgcgac cgaaaccgga aaaccggcg 2280
tgcccgtgga ccgtgctgcc ggccggcgat ctgccgacc atgatggcta tctgccgagc 2340

aacattgatg atctgccgag ccatgaagcg ccgctggcgg atagcctgga agaactggaa 2400
ccgcagcata ttagcctgag cgtgtttccg agcagcagcc tgcatccgt gacctttagc 2460
tgcggcgata aactgacct ggatcagctg aaaatgcgt gcgatagcct gatgctg 2517

<210> 56
<211> 2400
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 56
atgaaagtgc tgcaggaacc gacctgcgtg agcgattata tgagcattag cacctgcgaa 60
tggaataatga acggcccgac caactgcagc accgaactgc gcctgctgta tcagctggtg 120
tttctgctga gcgaagcgca tacctgcatt ccggaaaaca acggcggcgc gggctgcgtg 180

tgccatctgc tgatggatga tgtggtgagc gcggataact ataccctgga tctgtgggcg	240
ggccagcagc tgctgtggaa aggcagcttt aaaccgagcg aacatgtgaa accgcgcgcg	300
ccgggcaacc tgaccgtgca taccaacgtg agcgataccc tgctgctgac ctggagcaac	360
ccgtatccgc cggataacta tctgtataac catctgacct atgcggtgaa catittggagc	420
gaaaacgacg cggcggattt tcgcatttat aacgtgacct atctggaacc gacgctgcgc	480
attgcggcga gcacctgaa aagcggcatt agctatcgcg cgcgctgcg gcggtggcg	540
cagtgtata acaccacctg gagcgaatgg agcccagca ccaaatggca taacagctat	600
cggaaccgt ttgaacagca tctgtctgtg ggctgagcg tgagctgcat tgtattctg	660
gcggtgtgcc tgctgtgcta tgtgagcatt accaaaatta aaaaagaatg gtgggatcag	720
attccgaacc cggcgcgcag ccgctgtgtg gcgattatta ttcaggatgc gcagggcagc	780
cagtgggaaa aacgcagccg cggccaggaa ccggcgaaat gcccgattg gaaaaactgc	840
ctgaccaaac tgctgccgtg ctttctggaa cataacatga aacgcgatga agatccgcat	900
aaagcggcga aagaaatgcc gtttcagggc agcggcaaaa gcgctggtg cccggtggaa	960
attagcaaaa ccgtgctgtg gccggaaagc attagcgtgg tgctgtgctt ggaactgttt	1020
gaagcggcgg tggaatgcga agaagaagaa gaagtggag aagaaaaagg cagcttttgc	1080
gcgagcccg aaagcagccg cgatgatttt caggaaggcc gcgaaggcat tgtggcgcgc	1140
ctgaccgaaa gcctgtttct ggatctgtg ggcaagaaa acggcggctt ttgccagcag	1200
gatatggcg aaagctgcct gctgcccg agcggcagca ccagcgcga tatgccgtgg	1260
gatgaatttc cgagcgcggg ccgaaagaa gcgccgccgt ggggcaaaga acagccgtg	1320
catctggaac cgagcccgcc ggcgagcccg acccagagcc cggataacct gacctgcacc	1380
gaaacccgc tggigattgc gggcaaccg gcgtatcgca gctttagcaa cagcctgagc	1440
cagagccgt gccgcgcga actgggcccg gatccgtgc tggcgcgcca tctggaagaa	1500
gtggaaccgg aaatgccgtg cgtgccgcag ctgagcgaac cgaccacct gccgcagccg	1560
gaaccggaaa cctgggaaca gattctgcgc cgcaactgac tgcagcatgg cgcggcggcg	1620
gcgccgtga gcgcgccgac cagcggctat caggaatttg tgcatgcgtt ggaacagggc	1680
ggcaccagc cgagcgcgtt ggtgggcctg ggcccgcgg gcgaagcggg ctataaagcg	1740
tttagcagcc tgctggcgag cagcgcgtg agcccggaaa aatgcggctt tggcgcgagc	1800
agcggcgaag aaggctataa accgtttcag gatctgattc cgggctgccc gggcgatccg	1860
gcgccgtgc cgtgcccgt gtttaccttt ggcttgatc gcgaaccgcc gcgcagcccg	1920
cagagcagcc atctgccgag cagcagcccg gaacatctgg gcctggaacc gggcgaaaaa	1980
gtggaagata tgccgaaacc gccgtgccg caggaacagg cgaccgatcc gctggtggat	2040

agcctgggca gcggcattgt gtatagcgcg ctgacctgcc atctgtgcgg ccatctgaaa 2100
 cagtgccatg gccaggaaga tggcggccag accccggtga tggcgagccc gtgctgcggc 2160
 tgctgctgcg gcgatcgagc cagcccgccg accaccccgc tgcgcgcgcc ggatccgagc 2220

 ccgggcggcg tgccgctgga agcgagcctg tgcccggcga gcctggcgcc gagcggcatt 2280
 agcgaaaaaa gcaaagcag cagcagcttt catccggcgc cgggcaacgc gcagagcagc 2340
 agccagaccc cgaatttgt gaactttgtg agcgtgggcc cgacctatat gcgcgtgagc 2400
 <210> 57
 <211> 1041
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 57
 ctgaacacaa caattctcac ccctaaccgc aacgaagaca ctaccgcaga ttttttctc 60
 actactatgc ccaatgattc ctttccgtg tcgacctgac cgctgccaga agtgcagtgc 120

 ttcgtcttta atgttgagta tatgaattgt acatggaatt ctagcagcga accgcagcca 180
 accaatttga cattgcacta ctggtataaa aactcagata acgacaaagt gcagaagtgt 240
 tcccactact tatttagcga ggaaataacc tctgggtgcc agctgcagaa gaaggagatc 300
 catctgtacc agaccttctg cgtgcagctc caggatccac gggaaccacg ccggcaagct 360
 acccaaatgc taaagctgca aaatctcgtt atcccatggg cacctgagaa ttgacactt 420
 cataagctgt cggaatccca gctggagctc aattggaaca accgtttcct caaccattgt 480
 ctggagcacc tgggtgcagta cagaaccgac tgggaccata gttggacgga gcagagtgtc 540

 gattatagac acaaattctc actaccctca gtggacgggc agaagaggta cacatttaga 600
 gtaaggatgc ggttcaatcc cctgtgcggg tccgccaac actggagtga gtggtctcat 660
 cctattcact ggggcagcaa cacgtccaag gagaaccctt tctgtttgc tctggaagct 720
 gttgtgattt cagtaggctc tatgggatta atcatcagcc tcctgtgtgt ctatttttgg 780
 ctggagcgaa caatgccag gatccccact ctcaaaaac tggaagacct tgtgacggag 840
 tatcacggca acitcagcgc gtggtctggc gtctctaaag gtcttgccga gagcctgcag 900
 cctgattaca gtgagcgctt atgcctggtg agcgagatac cacctaaagg aggagccctt 960

 ggtgaaggac cgggggcac cccctgtaat caacactcac catactgggc cccccctgc 1020
 tataacctaa agcctgaaac t 1041

<210> 58

<211> 1218

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 58

ggcggcggcg gcgggcgcc gaccgaaacc cagccgccgg tgaccaacct gagcgtgagc	60
gtggaaaacc tgtgcaccgt gatttggacc tggaaccgcg cggaaggcgc gagcagcaac	120
tgcagcctgt ggtatttttag ccattttggc gataaacagg ataaaaaat tgcgccggaa	180
acccgccgca gcattgaagt gccgtgaac gaacgcattt gcctgcaggt gggcagccag	240
tgcagcacca acgaaagcga aaaaccgagc attctggtgg aaaaatgcat tagcccgccg	300
gaaggcgatc cgaaagcgc ggtgaccgaa ctgcagtga tttggcataa cctgagctat	360
atgaaatgca gctggctgcc gggccgcaac accagcccg ataccaacta taccctgtat	420
tattggcatc gcagcctgga aaaaattcat cagtgcgaaa acatttttcg cgaaggccag	480
tattttggct gcagctttga tctgacaaa gtgaaagata gcagctttga acagcatagc	540
gtgcagatta tggtgaaaga taacgcgggc aaaattaaac cgagctttaa cattgtgccg	600
ctgaccagcc gcgtgaaacc ggatccgccg catattaaaa acctgagctt tcataacgat	660
gatctgtatg tgcagtggga aaaccgcag aactttatta gccgtgcct gttttatgaa	720
gtggaagtga acaacagcca gaccgaaacc cataacgtgt tttatgtgca ggaagcgaaa	780
tgcgaaaacc cggaatttga acgcaactg gaaaacacca gctgctttat ggtgccgggc	840
gtgctgccgg ataccctgaa caccgtgcgc attcgcgtga aaaccaacaa actgtgctat	900
gaagatgata aactgtggag caactggagc caggaaatga gcattggcaa aaaacgcaac	960
agcacctgt atattaccat gctgctgatt gtgccggtga ttgtggcggg cgcgattatt	1020
gtgctgctgc tgtatctgaa acgcctgaaa attattatit ttcgcggat tccggatccg	1080
ggcaaaatit ttaaagaaat gtttggcgat cagaacgatg ataccctgca ttggaaaaaa	1140
tatgatattt atgaaaaaca gaccaaagaa gaaaccgata gcgtggtgct gattgaaaac	1200
ctgaaaaaag cgagccag	1218

<210> 59

<211> 1671

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 59

catgggaccg agctccccag tcctccttct gtttgggtcg aagccgaatt ctttcaccat	60
attctgcaact ggactcctat cccaaatcaa tcagaatcaa catgttacga ggtggcactg	120
ctgaggtacg gaatcgagtc ttggaatagc atttcaaact gtagccaaac cctgtcttac	180
gatcttaccg ctgtgacgct ggacctgtat catagcaacg gctaccgtgc cagggttagg	240
gcagttgatg gcagcagaca ctccaattgg acagttacga ataccgatt cagtgtcgac	300
gaggtgactt taactgtcgg gagtgtaac cttgaaattc acaacgggtt catattggga	360
aagatccagc tccccggcc aaaaatggcc ccagccaacg acacatacga gagtatattt	420
tctcatttta gagagtatga gatcgcaatc cgcaaggtgc ctgggaattt cacatttact	480
cataagaagg taaaacacga gaacttctcc ttgctcacct ccggcgaagt gggggagttc	540
tgcgtgcagg tgaagccctc ggtggcttca cgctccaata aaggcatgtg gagcaaagaa	600
gaatgtattt ctctgactcg gcagtaactt accgtgacta acgtaatcat attttttggc	660
ttcgtgctcc tgctgtctgg tgccctggcc tattgcctgg cgcttcaact ttatgtgcgg	720
aggaggaaga agctgccgtc cgtgtctgtt ttaagaaac cgtctccctt catttttacc	780
agccagcgcc cctcaccga aacacaggat actattcacc cccttgacga agaagccttc	840
cttaaagtgt cccccgagct aaaaaacctc gacctgcacg ggtccaccga tagcgggttt	900
ggtagcacca aaccatcctt gcaaaccgag gagccccagt tcttgcctcc tgatecacac	960
ccacaggctg acagaacgtt gggaacaga gagccccag tcctggggga ttcctgttcg	1020
tcagggtcta gtaatagtag cgatagcggg atttgctgc aggagccgag cctgtcaccc	1080
tcaaccggtc cgacctggga gcagcaagta ggatctaact cccgcgggca ggatgactec	1140
ggcatagacc tcgtacagaa ttcggaaggc cgggcgggtg acacacaggg cggctccgct	1200
ctgggccacc attccccacc agagcccgag gtccttggtg aggaggaccc tgcagccgtc	1260
gcttttcaag gctatctgcg tcagacacga tgtgctgaag agaaagctac taagacggga	1320
tgtcttgaag aggaatctcc gcttacagac ggattgggac caaagttcgg cagatgccta	1380
gtggatgagg cgggactaca tcctcccgca ttagcaaagg gctacctgaa gcaggatcca	1440
ctagaaatga cactggcctc atctggcgcc cctacaggac agtggaaacca gccaaccgaa	1500
gagtgtcct tgctcgcttt aagctcttgc agtgacctgg gtatctcaga ttggagtttt	1560
gcacacgacc tcgcccctct gggttgcgtc gccgctcttg gtggactctt aggaagtttc	1620
aatagcgatc tcgtcactct gcctctcatc agtagcttac agagcagcga a	1671

<210> 60

<211> 918

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 60

atggtaccac cacctgaaaa tgtgaggatg aactctgtga attttaagaa cattctccag	60
tgggaaagtc ccgcttttgc taagggaac ctgacctca cagccaata cttatcctac	120
cgaatcttcc aagacaagtg catgaatacc actttaactg aatgcgactt ctcaagcctg	180
tctaagtatg gcgatacatc actgcggtt cgtgccgagt ttgccgacga gcactctgac	240
tgggtgaata taaccttctg ccccgatgat gatactataa ttgggccacc aggtatgcaa	300
gttgaagtgt tggcagattc gctgcacatg aggtttctcg ccccaaaat cgagaacgag	360
tacgagacct ggacgatgaa gaatgtctac aactcttga catataatgt tcagtattgg	420
aaaaacggaa ccgacgagaa gtttcagatc actccgcagt atgatttca agtcctgaga	480
aacctcgagc cttggacaac ttactgtgtc caagtgcgcg gctttctccc tgaccggaac	540
aaggcaggag agtggtcaga accggtgtgt gagcagacca cccacgacga gacagtacct	600
agctggatgg tagctgtgat ccttatggcc tccgtgttca tggtttgtct agctttgttg	660
ggctgttttg cctttctatg gtgcgtctat aaaaagacca aatacgctt ttcacctaga	720
aacagccttc cacagacct caaggattc ctggggcatc ctcatacaaa tacactgctg	780
ttcttctcct tccccctgag tgacgaaaac gatgtgttg ataaactgtc cgtgattgca	840
gaagacagtg agtccggcaa acagaatcca ggagatagtt gcagcctggg tacgcctccc	900
ggacagggcc cccagagc	918

<210> 61

<211> 1569

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 61

gccgagagct gcactagccg gcccataata actgtggtcg aaggggagcc attctatctg	60
---	----

aaacattgtt cctgctccct tgcccatgaa attgaaacca caaccaagag ctggtacaaa 120

 tctagtggtt ctcaagagca cgtcgagttg aacccaagat catctagtag gatcgccctg 180
 catgactcgc ttctagagtt ttggccggtg gaattaaatg acaccggatc ttactttctc 240
 cagatgaaga attacacca gaaatggaag ctgaacgtga tacgacgcaa caagcactca 300
 tgcttcacag aacgtcaggt gacctcgaaa atcgtggaag tgaaaaagt ctttcagatt 360
 acatgcgaga acagttacta tcaaacgcta gtgaatagca cgagcctgta caaaaactgt 420
 aagaaacttc tgctggagaa caataaaaac cctactatca aaaaaaatgc agaattcgag 480
 gatcagggct attacagttg tgtgcatttt ctccaccaca atggttaagct attcaatata 540

 accaagacgt tcaacatcac catttgaggat gatcgctcca acatagtacc tgtgttattg 600
 ggtcctaaac ttaaccacgt ggcagtgagg ctggggaaaa acgtgagact caattgctca 660
 gccttctgta acgaagagga tgttatttat tggatgtttg gggaagaaaa tgggaagtgc 720
 ccgaacattc acgaagagaa ggagatgcga atcatgacac cagaggggaa atggcacgcg 780
 agtaaggtec tcagaattga aaatatggc gaatcaaata tcaacgtcct ctataactgt 840
 accgtagcat ccacaggcgg cactgatact aagtccttta tccttgtgcg taaggccgat 900
 atggctgaca tccccggcca cgtattcaca cggggaatga tcattgctgt tctgatcctg 960

 gtggcagtag tgtgtttggt tactgtatgt gttatctacc gcgtggactt agttctgttt 1020
 tataggcacc tgacccgaag agacgaaacc cttacagatg gcaagactta tgacgcgttc 1080
 gtgtcgtatc ttaaagaatg ccggccccgag aatggagagg agcacacgtt tgctgtcgaa 1140
 attctcccca gagtctgga gaagcatttt ggttacaagc tgtgcatctt cgaaagagac 1200
 gtcgtgcccc gtggcgccgt ggtcgacgag atacattccc tgatcgagaa gtcccgagg 1260
 ttgatcatag tcctctcaaa gtcttacaat agcaatgagg tgcggtacga actcgagagc 1320
 ggactgcatg aggttttagt cgagaggaag attaagatta ttttgatcga gtttacacct 1380

 gtgactgact ttaccttcct ccctcagtca ctgaaactcc ttaagtctca cagggtactg 1440
 aagtggaaag ctgataaate cctctcttat aatagccggt tttggaagaa cctattgtac 1500
 ctgatgccag ccaaaacagt caagcctgga cgcgatgagc ccgaagttct gccagttctg 1560
 agcgagtcc 1569

<210> 62

<211> 1740

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 62

ttaaataatct ctggatgcag tacgaagaaa ttgctctgga cataactctac taggagcgag	60
gaagagttcg tgcttttctg cgatttacca gaaccacaga aatcccatit ttgtcacaga	120
aatcgtcttt ctctaagca ggttcccga cactgcctt tcatgggctc caacgacctt	180
agtgacgttc aatggtacca gcaaccaagc aatggcgacc ctctggaaga catacgcaag	240
agttaccccc atattatcca ggataaatgc acgtacatt tcctgacccc aggcgtcaac	300
aacagtggat cttatatatg taggcctaag atgatcaaat cccctacga cgtggcttgt	360
tgctcaaga tgattctga ggtgaagccc cagaccaatg cctcatgtga gtactccgcc	420
tctcacaac aggaccttct gctggggctg accggcagta taagctgccc atcgctctct	480
tgctcagagt atgcgcagag ccctgctgtg acatggtaca aaaacggaaa gctactgtca	540
gtggagcgct caaacctgat tgtagtagac gaagtctacg actatcacca aggcacctac	600
gtgtgcgatt atacacagtc tgatacggtc tccagttaga ctgtgcgggc cgtgggtcag	660
gtacggacca tcgtggggga caaaaactg aagcccga ca tcttgatcc agttgaggac	720
accctggagg tggagctcgg gaagccccig actatctcct gtaagcaag atttgcttc	780
gagcgagtat ttaacctgt tatcaagtgg tatattaaag atagcgatct cgagtgggag	840
gtatcagtgc ctgaagccaa atccatcaaa tcaactctga aggatgaaat cattgagcga	900
aataattattc ttgagaaggt taccagcgc gatctccgcc gcaaatttgt ctgcttcgtg	960
caaaacagca taggcaatac tactcagagc gtgcagctga aagagaagcg tgggtgctgc	1020
ttgttgtaca tctgctcgg aacaatttgt aactcgtag ccgtgttggc cgcctcagcc	1080
ctgctctaca ggcattggat tgaaatctg ttgctttaca ggacatatca gagcaaggac	1140
cagactctgg gcgacaaaaa ggatttcgat gcattcgtta gctatgctaa atggcttca	1200
tttcttagcg aagctacatc ctccctgagc gaggaacact tagccttatc actgtttcca	1260
gatgtgttag aaaataaata tggctatagc ctgtgtttgc tggagcgca cgttgacca	1320
gggggggtgt atgctgaaga catcgtcagc atcatcaagc ggtccaggag gggaatattt	1380
atattaagcc ctaactacgt caacggcca tcgattttcg aactgcagcg tgcagtgaac	1440
ttggcgctcg atgaccagc gctcaagctg attctcatca agttctgcta ctttcaagag	1500
cccaggtctc ttctcacct agtcaagaag gcgctgagag tcctgccgac cgtgacatgg	1560
cgaggactaa agtctgtgcc gccgaattcc agattctggg caaagatgcg gtatcatatg	1620
cccgttaaaa attccaagg ttttacttgg aaccagctgc ggattaccag tcggatcttc	1680

cagtgggaagg ggctgtctag aaccgagacc accggaagat ccagtcaacc caaagaatgg 1740

<210> 63

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn

1 5 10 15

Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile

20 25 30

Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln

35 40 45

Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr

85 90 95

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

100 105 110

Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Gly Ala Asn Val Ser Gly Glu Phe

115 120 125

Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser

130 135 140

Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp

145 150 155 160

Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe

165 170 175

Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln Lys

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

Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys Arg Lys Arg Ser
 245 250 255
 Gln Met Leu Phe Arg Gly
 260

<210> 64

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 64

Asn Tyr Pro Lys Lys Lys Met Glu Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile
 1 5 10 15
 Glu Ile Asn Asn Lys Leu Glu Phe Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp

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

85 90 95
 Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys Ala Leu His Leu Gln
 100 105 110

Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met Ser Phe Val Gln
115 120 125

Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu Gly Leu Lys Glu
130 135 140

Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp Asp Lys Pro Thr Leu

145 150 155 160

Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys
165

<210> 65

<211> 521

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 65

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140
 Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
 145 150 155 160

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

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

 Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
 290 295 300
 Cys Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
 305 310 315 320
 Ser Thr Lys Gly Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met
 325 330 335
 Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn
 340 345 350

 Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser
 355 360 365
 Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val
 370 375 380

Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn
 385 390 395 400
 Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg
 405 410 415

Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp
 420 425 430
 Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu
 435 440 445
 Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val
 450 455 460
 Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro
 465 470 475 480

Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys
 485 490 495
 Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp
 500 505 510
 Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser
 515 520

<210> 66

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

Asn Thr Thr Glu Lys Glu Thr Phe Cys Arg Ala Ala Thr Val Leu Arg

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

50 55 60
 Lys Glu Ala Asn Gln Ser Thr Leu Glu Asn Phe Leu Glu Arg Leu Lys

 65 70 75 80
 Thr Ile Met Arg Glu Lys Tyr Ser Lys Cys Ser Ser Gly Gly Asn Gly

 85 90 95
 Gly His Lys Cys Asp Ile Thr Leu Gln Glu Ile Ile Lys Thr Leu Asn

 100 105 110
 Ser Leu Thr Glu Gln Lys Thr Leu Cys Thr Glu Leu Thr Val Thr Asp

 115 120 125
 Ile Phe Ala Ala Ser Lys

 130

<210> 67

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 67

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

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

100 105 110

Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys Ser Lys Ala Val Glu

115 120 125

Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Met Lys Ile Arg Asn

165

<210> 68

<211> 175

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 68

Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

His Val Asn Ser Leu Gly Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu

35 40 45

Arg Arg Cys His Arg Phe Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val

50 55 60

Glu Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr

65 70 75 80

Lys Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr

85 90 95

Met Thr Met Lys Ile Arg Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn

115 120 125
 Ser Cys Thr His Phe Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu
 130 135 140
 Arg Asp Ala Phe Ser Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln
 145 150 155 160
 Leu Asp Asn Leu Leu Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys
 165 170 175
 <210> 69
 <211> 335
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 69
 Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
 1 5 10 15
 Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
 20 25 30
 Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
 35 40 45
 Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
 50 55 60
 Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu
 85 90 95
 Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
 100 105 110
 Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala Phe

115 120 125
 Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe Asp
 130 135 140

Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn
145 150 155 160
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
165 170 175
Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro Gly
180 185 190
Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg Val
195 200 205
Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu Lys
210 215 220
Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala Leu
225 230 235 240
Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala Glu
245 250 255
Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu Asn
260 265 270
Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu Pro
275 280 285
Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn
290 295 300
Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile
305 310 315 320
Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn
325 330 335
<210> 70
<211> 127
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 70
Val Ser Ala Gly Gln Phe Ser Ser Leu His Val Arg Asp Thr Lys Ile

1 5 10 15
Glu Val Ala Gln Phe Val Lys Asp Leu Leu Leu His Leu Lys Lys Leu

20 25 30
Phe Arg Glu Gly Arg Phe Asn Gly Gly Gly Ser Leu Thr Cys Leu

35 40 45
Gly Gly Phe Ala Ser Pro Gly Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Arg

50 55 60
Glu Leu Ile Glu Glu Leu Val Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro

65 70 75 80
Leu Cys Asn Gly Ser Met Val Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Met

85 90 95
Tyr Cys Ala Ala Leu Glu Ser Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala

100 105 110
Ile Glu Lys Thr Gln Arg Met Leu Ser Gly Phe Cys Pro His Lys

115 120 125

<210> 71

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 71

caggatccct acgtgaaaga agccgagaac ttaaagaaat atttcaacgc aggccattca 60

gacgtcgctg ataatggaac actttttttg ggcattctga aaaattggaa ggaagaatcg 120

gaccgaaaaa ttatgcagag ccagatagta tccttttatt tcaagttatt taaaaacttc 180

aaagacgatc agtctatcca aaaaagtgtg gagactatca aggaggacat gaatgtgaag 240

ttcttcaaca gcaataaaaa gaaacgggat gactttgaaa agctcaccaa ttactcagtc 300

actgatctga acgtgcagag aaaggcgatt catgagctaa tccaagtgat ggctgagctc 360

ggagccaacg tgagcggaga gtttgtgaag gaagccgaga atctgaagaa gtatttcaac 420

gctggtcact ctgacgtggc agataacggc acgctgttcc tggggatcct gaagaattgg 480

aaagaagagt ccgacaggaa gattatgcaa tccagatcg tcagtttcta ctttaagctt 540

ttcaagaatt tcaaagacga tcagagtatc cagaagtctg tcgagacat aaaagaagac 600
atgaatgtaa agttttttaa ttcaacaaa aagaagcgtg acgatttcga aaaactcacc 660
aactactccg ttacagatct gaacgttcag agaaaagcca ttcacgagtt gatccaagtt 720
atggccgagc tcctctcctgc agctaagaca ggtaagagga aacggagcca gatgctgttt 780
cgccggg 786

<210> 72

<211> 504

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 72

aactacccca aaaaaaagat ggagaagcgg tttgttttta acaagattga gatcaacaat 60
aagctggaat tcgagtctgc gcagttccca aactgggtata ttagcacatc gcaagcagaa 120
aatatgcccc tggtcctcgg cggaacccaaa ggcgggcagg atatcacaga ctttacgatg 180
cagttcgtgt catctgggtg tgggtggaagc ggcgggggag gcagtggggg aggcgggtcc 240
gccccagtga ggtccctgaa ctgtacctta agagactcac agcaaaagtc cctgggtcatg 300
tctggccctt acgaactgaa agcccttcac ctgcaggggc aagatatgga gcagcaggtg 360

gttttcagca tgagttttgt acagggcgaa gagagtaatg acaagatacc tgtggctcta 420
ggactcaagg aaaagaattt gtatctcagc tgcgtcctga aggacgataa acctactctt 480
cagttggagt ccgtcgtatcc gaaa 504

<210> 73

<211> 1563

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 73

atctgggagc tcaaaaagga tgtttatgtg gtcgaacttg actggtaccc ggacgcacca 60
ggggagatgg tgggtgtgac ctgcgacacc cccgaagagg acgggattac atggactttg 120

gaccagtcca gtgaagtcct gggctcggga aagaccctga ctatccaggt gaaggagttc 180
ggagatgctg gacaataac atgccacaag ggcggggaag ttttgagcca ttccctcctg 240

ctgctgcata aaaaagagga tggatatttg agcactgata ttctgaaaga ccagaaggaa 300

cccaagaaca aaacttttct gcggtgtgag gccagaatt acagtgaag attcacctgt 360

tgggtggttaa ccacaatctc taccgatctt accttttccg tcaaatcaag tcgcggcagc 420

agcgatccac agggcgtgac gtgcggcgct gccacactaa gcgcggagag agtgcggggt 480

gacaacaagg aatacgagta ctccgttgag tgtcaagaag actctgcatg cctgcccga 540

gaggaatcat taccgatcga agtaatgggt gatgctgttc aaaaactgaa gtatgaaaac 600

tacatttctt catttttcat aaggacatt atcaagcctg atcctccaaa gaacctcaa 660

cttaaacac tcaagaatag ccgtcaggta gaggtgtcct gggagtaccc cgatacttg 720

tcaaccccc atcatatctt ctccctgacg ttctgtgtgc aggtgcaggg gaaatccaag 780

agggagaaga aagacagggt ctttacagat aagacatctg ccactgtcat ctgcagaaaa 840

aatgcctcta tatccgtgag agcccaggac cgtactatt ctagtactg gagcgagtgg 900

gctagtgtac ctgttcggg ctcaaccagc ggatccggga aaccgggttc tggcgagggg 960

agtacaaagg gacgaaatct gccagtggct acccccgacc cgggcatgtt tccctgcctc 1020

catcatagcc agaattctgt cagagcggtc agcaacatgc tacagaagcc cgcagagcc 1080

ttagagtgtt acccttgac ctctgaggaa atcgatcac aagacatcac caaagataag 1140

actagcaccg ttgaagcctg tctccattg gaacttaca aaaatgaatc ttgtctgaat 1200

tccagagaga catcttttat cactaatgga agttgcctcg ccagtcggaa aacttccttc 1260

atgatggccc tgtgtctgag ttcaatctac gaggatctta agatgtatca agtggaaatc 1320

aaaacgatga acgcaaaact gttgatggat cctaagaggc agatattttt ggatcagaac 1380

atgttagctg tgatcgacga gctgatgcaa gcactcaact tcaactcaga gacagtcacc 1440

cagaagtctt cctggagga gcctgacttc tacaagacga aaattaagct atgcattctg 1500

cttcacgcat tcaggatacg ggccgtaaca attgaccgtg tgatgagcta tetgaacgt 1560

tcg 1563

<210> 74

<211> 402

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

aatacgactg agaagagac cttttgtagg gctgccacag tcctgcggca gtcttatagt 60

caccatgaga aagacaccag atgtctgggg gcaaccgctc agcaattcca tagacacaag 120
cagttaatcc gatttctgaa gcggcttgat cgtaacttgt ggggactagc cggcctgaac 180
tcatgccccg tgaagaagc gaatcagtcc actcttgaga acttcctcga aaggctcaag 240
acaattatgc gcgaaaagta cagcaagtgc agctctggcg gaaacggtgg gcacaagtgt 300
gatattacgc tccaagaaat catcaagact ctgaactccc tgaccgagca gaaaacactt 360
tgactgagt tgacagtgc cgacatattc gccgctagca aa 402

<210> 75

<211> 498

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 75

tcgcctggcc agggaacgca gagtgaat agctgtacc actttcccg caacctacca 60
aatatgctca gagatctgcg ggatgcattc tcccgggtga agacattttt ccaaatgaag 120
gatcagttgg acaaccttct gttgaaggag tcaacttag aggacttcaa gggatactg 180
gggtgccaa cctgtctga gatgattcag ttctacctg aagagtaat gccacaggcc 240
gaaaaccagg accctgatat aaaagctcat gtcaatagtt taggcgagaa tctgaaaact 300
ctcaggctgc gtctgcgaag atgccaccgc ttctgcct gtgagaacgg gggagggtct 360

ggtggcaaaa gcaaagctgt ggagcaagtt aaaaatgcat tcaacaaact tcaggagaag 420
ggtatttata aggcgatgc cgaattgac atctttatta attacatga agcctatatg 480
accatgaaga tcaggaac 498

<210> 76

<211> 525

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 76

ggttacttgg gctgtcaggc tctgagtga atgattcagt tctatcttga agaggttatg 60
cctcaggcgg agaaccaaga cccagacatc aaggccatg tgaactctct cggggagaat 120
ctgaaaacac tgcgactgcg gttaagacgt tgccacaggt tcctaccctg cgaaaataaa 180

agcaaggccg tcgagcaagt gaaaaacgca ttcaataaac tccaggaaaa gggaatttac 240
aaggccatgt ccgagtttga tatctttata aactatattg aggcttacat gaccatgaag 300
atccgcaatg gtggtggtgg aagcggcggg ggaggcagtg ggggaggcgg gtcctccct 360
ggccaggga ctcagtgcga aaatagctgc acacactttc cagggaatct cccaacatg 420
ttgagagatc tgagggacgc cttctctcgg gtgaaaacct tttccaaat gaaagaccag 480
ctggacaacc tccttctgaa ggagagttaa ctagaggatt tcaag 525

<210> 77

<211> 1005

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 77

tctccgggac agggaaccca gagcgaacac tctgcactc attttctgg caacctcccc 60
aatatgctgc gagacttgcg cgacgcattc tcaagggtga agacgttctt ccagatgaag 120
gatcaactgg acaacttatt gctgaaagaa tctctgctcg aggatttcaa aggatacctg 180
ggatgtcagg cactgagcga gatgatccaa ttttacctgg aggaggtcat gcctcaggct 240
gagaatcagg atcctgacat caaggcccac gtgaacagtc ttggagagaa tcttaagacc 300

cttaggctga gacttagacg gtgtcaccgc tttctgccct gcgaaaataa atcaaaagcg 360
gtggaacagg ttaagaacgc ttttaataag ctgcaggaaa agggcattta taaagctatg 420
agtgaatttg acattttcat taactatata gaggcctata tgacaatgaa aattaggaac 480
gggggaggcg ggagcggggg cggcggctca ggcggtgggg ggtcctctcc aggtcaagga 540
acacaatctg agaactcctg cacacacttc cccggcaatc taccaaacad gctcagagat 600
ctcagggacg cgttcagtcg agtgaaaact ttcttcaga tgaaggatca gctggacaat 660
ctactgctga aagaaagctt gcttgaggat tttaaaggct atctgggttg tcaggcctta 720

tcggagatga tccagtttta cttggaggaa gttatgcctc aggcagaaaa ccaagacccc 780
gatatcaagg ctcatgtgaa ttccctcggg gaaaacctaa agaccttacg cctgcgtctc 840
agacggtgtc atcggttttt gccatgcgag aataagtcca aagccgtaga gcaggtaag 900
aatgccttca ataagctcca ggagaagggg atatacaaag caatgagcga atttgacatt 960
ttcatcaact acatagagc ctacatgacc atgaagatcc ggaac 1005

<210> 78

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 78

gtgagcgcgg gccagtttag cagcctgcat gtgcgcgata ccaaaattga agtggcgcag	60
tttgtgaaag atctgctgct gcactctgaaa aaactgtttc gcgaaggccg ctttaacgga	120
ggaggtggat ctctgacctg cctgggcggc ttgctgagcc cgggcccggg gccgccgagc	180
accgcgctgc gcgaactgat tgaagaactg gtgaacatta cccagaacca gaaagcgccg	240
ctgtgcaacg gcagcatggt gtggagcatt aacctgaccg cgggcatgta ttgcgcggcg	300
ctggaaagcc tgattaacgt gagcggctgc agcgcgattg aaaaaacca gcgcatgctg	360
agcggctttt gcccgcataa a	381

<210> 79

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 79

ggtggtggtg gaagcggcgg gggaggcagt gggggaggcg ggtcc	45
---	----

<210> 80

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 80

ggctcaacca gcgatccgg gaaacccggg tctggcgagg ggagtacaaa ggga	54
--	----

<210> 81

<211> 78

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 81

tctggaggcg gaagcggggg tggcggcagc ggcggtggag gatcaggtgg cgggggggtcc 60
gggggcggaa gtctgcag 78

<210> 82

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 82

atggccttgc ctgtgaccgc attactgctt ccactcgccc tgctcctgca cgctgcgaga 60
ccc 63

<210> 83

<211> 742

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 83

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe

50 55 60

Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met

65 70 75 80

Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala

85 90 95

Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln
100 105 110

Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu
115 120 125

Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe
130 135 140

Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala
145 150 155 160

Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr
165 170 175

Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu Ser Gly Gly Gly Ser Gly
180 185 190

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
195 200 205

Gly Ser Leu Gln Lys Asn Leu Lys Ser Pro Gln Lys Val Glu Val Asp
210 215 220

Ile Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu Ser
225 230 235 240

Val Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met Asp
245 250 255

Asn Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys Cys
260 265 270

Asn Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu Arg
275 280 285

Ile Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp Ser
290 295 300

Phe Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His Leu
305 310 315 320

Glu Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr Lys
325 330 335

Asp Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser Leu

340 345 350
 Val Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn Ile
 355 360 365

 Tyr Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr Cys
 370 375 380
 Leu Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val Tyr
 385 390 395 400
 Ser Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro Pro
 405 410 415
 Pro Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu Lys
 420 425 430

 Trp Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu His
 435 440 445
 Ala Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys Gln
 450 455 460
 Ile Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro Gln
 465 470 475 480
 Asn Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser Asp
 485 490 495

 Gly Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr Glu
 500 505 510
 Ile Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu Ser
 515 520 525
 Asp Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn Thr
 530 535 540
 Pro Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp Glu
 545 550 555 560

 Asn Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp Val
 565 570 575
 Thr Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala Arg
 580 585 590

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

595 600 605

Ala Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Ile Trp Leu

610 615 620

Ile Val Gly Ile Cys Ile Ala Leu Phe Ala Leu Pro Phe Val Ile Tyr

625 630 635 640

Ala Ala Lys Val Phe Leu Arg Cys Ile Asn Tyr Val Phe Phe Pro Ser

645 650 655

Leu Lys Pro Ser Ser Ser Ile Asp Glu Tyr Phe Ser Glu Gln Pro Leu

660 665 670

Lys Asn Leu Leu Leu Ser Thr Ser Glu Glu Gln Ile Glu Lys Cys Phe

675 680 685

Ile Ile Glu Asn Ile Ser Thr Ile Ala Thr Val Glu Glu Thr Asn Gln

690 695 700

Thr Asp Glu Asp His Lys Lys Tyr Ser Ser Gln Thr Ser Gln Asp Ser

705 710 715 720

Gly Asn Tyr Ser Asn Glu Asp Glu Ser Glu Ser Lys Thr Ser Glu Glu

725 730 735

Leu Gln Gln Asp Phe Val

740

<210> 84

<211> 701

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 84

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser

20 25 30

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

35 40 45
 Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe

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

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

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

 245 250 255
 Thr Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys Ala
 260 265 270
 Asn Thr Thr Arg Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser Thr
 275 280 285

His Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr Thr
 290 295 300
 Leu Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser Phe

 305 310 315 320
 Glu Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn Val
 325 330 335
 Met Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp Leu
 340 345 350
 Ser Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His Lys
 355 360 365
 Pro Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile Asp

 370 375 380
 Lys Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu His
 385 390 395 400
 Ser Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu Leu
 405 410 415
 Pro Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Ile Gly Gly
 420 425 430
 Ile Ile Thr Val Phe Leu Ile Ala Leu Val Leu Thr Ser Thr Ile Val

 435 440 445
 Thr Leu Lys Trp Ile Gly Tyr Ile Cys Leu Arg Asn Ser Leu Pro Lys
 450 455 460
 Val Leu Asn Phe His Asn Phe Leu Ala Trp Pro Phe Pro Asn Leu Pro
 465 470 475 480
 Pro Leu Glu Ala Met Asp Met Val Glu Val Ile Tyr Ile Asn Arg Lys
 485 490 495
 Lys Lys Val Trp Asp Tyr Asn Tyr Asp Asp Glu Ser Asp Ser Asp Thr

 500 505 510
 Glu Ala Ala Pro Arg Thr Ser Gly Gly Gly Tyr Thr Met His Gly Leu
 515 520 525
 Thr Val Arg Pro Leu Gly Gln Ala Ser Ala Thr Ser Thr Glu Ser Gln

530 535 540
 Leu Ile Asp Pro Glu Ser Glu Glu Glu Pro Asp Leu Pro Glu Val Asp
 545 550 555 560
 Val Glu Leu Pro Thr Met Pro Lys Asp Ser Pro Gln Gln Leu Glu Leu

 565 570 575
 Leu Ser Gly Pro Cys Glu Arg Arg Lys Ser Pro Leu Gln Asp Pro Phe
 580 585 590
 Pro Glu Glu Asp Tyr Ser Ser Thr Glu Gly Ser Gly Gly Arg Ile Thr
 595 600 605
 Phe Asn Val Asp Leu Asn Ser Val Phe Leu Arg Val Leu Asp Asp Glu
 610 615 620
 Asp Ser Asp Asp Leu Glu Ala Pro Leu Met Leu Ser Ser His Leu Glu

 625 630 635 640
 Glu Met Val Asp Pro Glu Asp Pro Asp Asn Val Gln Ser Asn His Leu
 645 650 655
 Leu Ala Ser Gly Glu Gly Thr Gln Pro Thr Phe Pro Ser Pro Ser Ser
 660 665 670
 Glu Gly Leu Trp Ser Glu Asp Ala Pro Ser Asp Gln Ser Asp Thr Ser
 675 680 685
 Glu Ser Asp Val Asp Leu Gly Asp Gly Tyr Ile Met Arg

690 695 700
 <210> 85
 <211> 743
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 85
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg
 20 25 30

Ser Ser Asn Phe Gln Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg

35 40 45

Leu Glu Tyr Cys Leu Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu

50 55 60

Ile Lys Gln Leu Gln Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile

65 70 75 80

Tyr Glu Met Leu Gln Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Gly Trp Asn Glu Thr Ile Val Glu Asn Leu Leu Ala Asn Val

100 105 110

Tyr His Gln Ile Asn His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu

115 120 125

Lys Glu Asp Phe Thr Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys

130 135 140

Arg Tyr Tyr Gly Arg Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser

145 150 155 160

His Cys Ala Trp Thr Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr

165 170 175

Phe Ile Asn Arg Leu Thr Gly Tyr Leu Arg Asn Ser Gly Gly Gly Ser

180 185 190

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Asp Ile Ile Asp Asp Asn Phe Ile Leu Arg Trp Asn Arg Ser Asp Glu

225 230 235 240

Ser Val Gly Asn Val Thr Phe Ser Phe Asp Tyr Gln Lys Thr Gly Met

245 250 255

Asp Asn Trp Ile Lys Leu Ser Gly Cys Gln Asn Ile Thr Ser Thr Lys

260 265 270

Cys Asn Phe Ser Ser Leu Lys Leu Asn Val Tyr Glu Glu Ile Lys Leu

275 280 285
Arg Ile Arg Ala Glu Lys Glu Asn Thr Ser Ser Trp Tyr Glu Val Asp

290 295 300
Ser Phe Thr Pro Phe Arg Lys Ala Gln Ile Gly Pro Pro Glu Val His
305 310 315 320
Leu Glu Ala Glu Asp Lys Ala Ile Val Ile His Ile Ser Pro Gly Thr
325 330 335
Lys Asp Ser Val Met Trp Ala Leu Asp Gly Leu Ser Phe Thr Tyr Ser
340 345 350
Leu Val Ile Trp Lys Asn Ser Ser Gly Val Glu Glu Arg Ile Glu Asn

355 360 365
Ile Tyr Ser Arg His Lys Ile Tyr Lys Leu Ser Pro Glu Thr Thr Tyr
370 375 380
Cys Leu Lys Val Lys Ala Ala Leu Leu Thr Ser Trp Lys Ile Gly Val
385 390 395 400
Tyr Ser Pro Val His Cys Ile Lys Thr Thr Val Glu Asn Glu Leu Pro
405 410 415
Pro Pro Glu Asn Ile Glu Val Ser Val Gln Asn Gln Asn Tyr Val Leu

420 425 430
Lys Trp Asp Tyr Thr Tyr Ala Asn Met Thr Phe Gln Val Gln Trp Leu
435 440 445
His Ala Phe Leu Lys Arg Asn Pro Gly Asn His Leu Tyr Lys Trp Lys
450 455 460
Gln Ile Pro Asp Cys Glu Asn Val Lys Thr Thr Gln Cys Val Phe Pro
465 470 475 480
Gln Asn Val Phe Gln Lys Gly Ile Tyr Leu Leu Arg Val Gln Ala Ser

485 490 495
Asp Gly Asn Asn Thr Ser Phe Trp Ser Glu Glu Ile Lys Phe Asp Thr
500 505 510
Glu Ile Gln Ala Phe Leu Leu Pro Pro Val Phe Asn Ile Arg Ser Leu
515 520 525

Ser Asp Ser Phe His Ile Tyr Ile Gly Ala Pro Lys Gln Ser Gly Asn
530 535 540

Thr Pro Val Ile Gln Asp Tyr Pro Leu Ile Tyr Glu Ile Ile Phe Trp

545 550 555 560

Glu Asn Thr Ser Asn Ala Glu Arg Lys Ile Ile Glu Lys Lys Thr Asp
565 570 575

Val Thr Val Pro Asn Leu Lys Pro Leu Thr Val Tyr Cys Val Lys Ala
580 585 590

Arg Ala His Thr Met Asp Glu Lys Leu Asn Lys Ser Ser Val Phe Ser
595 600 605

Asp Ala Val Cys Glu Lys Thr Lys Pro Gly Asn Thr Ser Lys Ile Trp

610 615 620

Leu Ile Val Gly Ile Cys Ile Ala Leu Phe Ala Leu Pro Phe Val Ile
625 630 635 640

Tyr Ala Ala Lys Val Phe Leu Arg Cys Ile Asn Tyr Val Phe Phe Pro
645 650 655

Ser Leu Lys Pro Ser Ser Ser Ile Asp Glu Tyr Phe Ser Glu Gln Pro
660 665 670

Leu Lys Asn Leu Leu Leu Ser Thr Ser Glu Glu Gln Ile Glu Lys Cys

675 680 685

Phe Ile Ile Glu Asn Ile Ser Thr Ile Ala Thr Val Glu Glu Thr Asn
690 695 700

Gln Thr Asp Glu Asp His Lys Lys Tyr Ser Ser Gln Thr Ser Gln Asp
705 710 715 720

Ser Gly Asn Tyr Ser Asn Glu Asp Glu Ser Glu Ser Lys Thr Ser Glu
725 730 735

Glu Leu Gln Gln Asp Phe Val
740

<210> 86

<211> 702

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 86

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg

20 25 30

Ser Ser Asn Phe Gln Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg

35 40 45

Leu Glu Tyr Cys Leu Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu

50 55 60

Ile Lys Gln Leu Gln Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile

65 70 75 80

Tyr Glu Met Leu Gln Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Gly Trp Asn Glu Thr Ile Val Glu Asn Leu Leu Ala Asn Val

100 105 110

Tyr His Gln Ile Asn His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu

115 120 125

Lys Glu Asp Phe Thr Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys

130 135 140

Arg Tyr Tyr Gly Arg Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser

145 150 155 160

His Cys Ala Trp Thr Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr

165 170 175

Phe Ile Asn Arg Leu Thr Gly Tyr Leu Arg Asn Ser Gly Gly Gly Ser

180 185 190

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

195 200 205

Gly Gly Ser Leu Gln Ile Ser Tyr Asp Ser Pro Asp Tyr Thr Asp Glu

210 215 220

Ser Cys Thr Phe Lys Ile Ser Leu Arg Asn Phe Arg Ser Ile Leu Ser
225 230 235 240

Trp Glu Leu Lys Asn His Ser Ile Val Pro Thr His Tyr Thr Leu Leu
245 250 255

Tyr Thr Ile Met Ser Lys Pro Glu Asp Leu Lys Val Val Lys Asn Cys
260 265 270

Ala Asn Thr Thr Arg Ser Phe Cys Asp Leu Thr Asp Glu Trp Arg Ser
275 280 285

Thr His Glu Ala Tyr Val Thr Val Leu Glu Gly Phe Ser Gly Asn Thr
290 295 300

Thr Leu Phe Ser Cys Ser His Asn Phe Trp Leu Ala Ile Asp Met Ser
305 310 315 320

Phe Glu Pro Pro Glu Phe Glu Ile Val Gly Phe Thr Asn His Ile Asn
325 330 335

Val Met Val Lys Phe Pro Ser Ile Val Glu Glu Glu Leu Gln Phe Asp
340 345 350

Leu Ser Leu Val Ile Glu Glu Gln Ser Glu Gly Ile Val Lys Lys His
355 360 365

Lys Pro Glu Ile Lys Gly Asn Met Ser Gly Asn Phe Thr Tyr Ile Ile
370 375 380

Asp Lys Leu Ile Pro Asn Thr Asn Tyr Cys Val Ser Val Tyr Leu Glu
385 390 395 400

His Ser Asp Glu Gln Ala Val Ile Lys Ser Pro Leu Lys Cys Thr Leu
405 410 415

Leu Pro Pro Gly Gln Glu Ser Glu Ser Ala Glu Ser Ala Lys Ile Gly
420 425 430

Gly Ile Ile Thr Val Phe Leu Ile Ala Leu Val Leu Thr Ser Thr Ile
435 440 445

Val Thr Leu Lys Trp Ile Gly Tyr Ile Cys Leu Arg Asn Ser Leu Pro
450 455 460

Lys Val Leu Asn Phe His Asn Phe Leu Ala Trp Pro Phe Pro Asn Leu

465 470 475 480
 Pro Pro Leu Glu Ala Met Asp Met Val Glu Val Ile Tyr Ile Asn Arg
 485 490 495

Lys Lys Lys Val Trp Asp Tyr Asn Tyr Asp Asp Glu Ser Asp Ser Asp
 500 505 510
 Thr Glu Ala Ala Pro Arg Thr Ser Gly Gly Gly Tyr Thr Met His Gly
 515 520 525
 Leu Thr Val Arg Pro Leu Gly Gln Ala Ser Ala Thr Ser Thr Glu Ser
 530 535 540
 Gln Leu Ile Asp Pro Glu Ser Glu Glu Glu Pro Asp Leu Pro Glu Val
 545 550 555 560

Asp Val Glu Leu Pro Thr Met Pro Lys Asp Ser Pro Gln Gln Leu Glu
 565 570 575
 Leu Leu Ser Gly Pro Cys Glu Arg Arg Lys Ser Pro Leu Gln Asp Pro
 580 585 590
 Phe Pro Glu Glu Asp Tyr Ser Ser Thr Glu Gly Ser Gly Gly Arg Ile
 595 600 605
 Thr Phe Asn Val Asp Leu Asn Ser Val Phe Leu Arg Val Leu Asp Asp
 610 615 620

Glu Asp Ser Asp Asp Leu Glu Ala Pro Leu Met Leu Ser Ser His Leu
 625 630 635 640
 Glu Glu Met Val Asp Pro Glu Asp Pro Asp Asn Val Gln Ser Asn His
 645 650 655
 Leu Leu Ala Ser Gly Glu Gly Thr Gln Pro Thr Phe Pro Ser Pro Ser
 660 665 670
 Ser Glu Gly Leu Trp Ser Glu Asp Ala Pro Ser Asp Gln Ser Asp Thr
 675 680 685

Ser Glu Ser Asp Val Asp Leu Gly Asp Gly Tyr Ile Met Arg
 690 695 700

<210> 87

<211> 657

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 87

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu

20 25 30

Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr

35 40 45

Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys

50 55 60

Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn

65 70 75 80

Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu

85 90 95

Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala

130 135 140

Ala Lys Thr Gly Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

165 170 175

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

180 185 190

Gly Pro Ser Ser Val Pro Thr Pro Thr Asn Val Thr Ile Glu Ser Tyr

195 200 205

Asn Met Asn Pro Ile Val Tyr Trp Glu Tyr Gln Ile Met Pro Gln Val

210				215				220							
Pro	Val	Phe	Thr	Val	Glu	Val	Lys	Asn	Tyr	Gly	Val	Lys	Asn	Ser	Glu
225				230				235				240			
Trp	Ile	Asp	Ala	Cys	Ile	Asn	Ile	Ser	His	His	Tyr	Cys	Asn	Ile	Ser
245				250				255							
Asp	His	Val	Gly	Asp	Pro	Ser	Asn	Ser	Leu	Trp	Val	Arg	Val	Lys	Ala
260				265				270							
Arg	Val	Gly	Gln	Lys	Glu	Ser	Ala	Tyr	Ala	Lys	Ser	Glu	Glu	Phe	Ala
275				280				285							
Val	Cys	Arg	Asp	Gly	Lys	Ile	Gly	Pro	Pro	Lys	Leu	Asp	Ile	Arg	Lys
290				295				300							
Glu	Glu	Lys	Gln	Ile	Met	Ile	Asp	Ile	Phe	His	Pro	Ser	Val	Phe	Val
305				310				315				320			
Asn	Gly	Asp	Glu	Gln	Glu	Val	Asp	Tyr	Asp	Pro	Glu	Thr	Thr	Cys	Tyr
325				330				335							
Ile	Arg	Val	Tyr	Asn	Val	Tyr	Val	Arg	Met	Asn	Gly	Ser	Glu	Ile	Gln
340				345				350							
Tyr	Lys	Ile	Leu	Thr	Gln	Lys	Glu	Asp	Asp	Cys	Asp	Glu	Ile	Gln	Cys
355				360				365							
Gln	Leu	Ala	Ile	Pro	Val	Ser	Ser	Leu	Asn	Ser	Gln	Tyr	Cys	Val	Ser
370				375				380							
Ala	Glu	Gly	Val	Leu	His	Val	Trp	Gly	Val	Thr	Thr	Glu	Lys	Ser	Lys
385				390				395				400			
Glu	Val	Cys	Ile	Thr	Ile	Phe	Asn	Ser	Ser	Ile	Lys	Gly	Ser	Leu	Trp
405				410				415							
Ile	Pro	Val	Val	Ala	Ala	Leu	Leu	Leu	Phe	Leu	Val	Leu	Ser	Leu	Val
420				425				430							
Phe	Ile	Cys	Phe	Tyr	Ile	Lys	Lys	Ile	Asn	Pro	Leu	Lys	Glu	Lys	Ser
435				440				445							
Ile	Ile	Leu	Pro	Lys	Ser	Leu	Ile	Ser	Val	Val	Arg	Ser	Ala	Thr	Leu
450				455				460							

Glu Thr Lys Pro Glu Ser Lys Tyr Val Ser Leu Ile Thr Ser Tyr Gln
465 470 475 480

Pro Phe Ser Leu Glu Lys Glu Val Val Cys Glu Glu Pro Leu Ser Pro
485 490 495

Ala Thr Val Pro Gly Met His Thr Glu Asp Asn Pro Gly Lys Val Glu
500 505 510

His Thr Glu Glu Leu Ser Ser Ile Thr Glu Val Val Thr Thr Glu Glu
515 520 525

Asn Ile Pro Asp Val Val Pro Gly Ser His Leu Thr Pro Ile Glu Arg
530 535 540

Glu Ser Ser Ser Pro Leu Ser Ser Asn Gln Ser Glu Pro Gly Ser Ile
545 550 555 560

Ala Leu Asn Ser Tyr His Ser Arg Asn Cys Ser Glu Ser Asp His Ser
565 570 575

Arg Asn Gly Phe Asp Thr Asp Ser Ser Cys Leu Glu Ser His Ser Ser
580 585 590

Leu Ser Asp Ser Glu Phe Pro Pro Asn Asn Lys Gly Glu Ile Lys Thr
595 600 605

Glu Gly Gln Glu Leu Ile Thr Val Ile Lys Ala Pro Thr Ser Phe Gly
610 615 620

Tyr Asp Lys Pro His Val Leu Val Asp Leu Leu Val Asp Asp Ser Gly
625 630 635 640

Lys Glu Ser Leu Ile Gly Tyr Arg Pro Thr Glu Asp Ser Lys Glu Phe
645 650 655

Ser

<210> 88

<211> 501

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 88

```

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

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

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

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

```

Ala Asp Ile Met Ser Ile Gly Val Asn Cys Thr Gln Ile Thr Ala Thr
245 250 255

Glu Cys Asp Phe Thr Ala Ala Ser Pro Ser Ala Gly Phe Pro Met Asp
260 265 270

Phe Asn Val Thr Leu Arg Leu Arg Ala Glu Leu Gly Ala Leu His Ser
275 280 285

Ala Trp Val Thr Met Pro Trp Phe Gln His Tyr Arg Asn Val Thr Val
290 295 300

Gly Pro Pro Glu Asn Ile Glu Val Thr Pro Gly Glu Gly Ser Leu Ile
305 310 315 320

Ile Arg Phe Ser Ser Pro Phe Asp Ile Ala Asp Thr Ser Thr Ala Phe
325 330 335

Phe Cys Tyr Tyr Val His Tyr Trp Glu Lys Gly Gly Ile Gln Gln Val
340 345 350

Lys Gly Pro Phe Arg Ser Asn Ser Ile Ser Leu Asp Asn Leu Lys Pro
355 360 365

Ser Arg Val Tyr Cys Leu Gln Val Gln Ala Gln Leu Leu Trp Asn Lys
370 375 380

Ser Asn Ile Phe Arg Val Gly His Leu Ser Asn Ile Ser Cys Tyr Glu
385 390 395 400

Thr Met Ala Asp Ala Ser Thr Glu Leu Gln Gln Val Ile Leu Ile Ser
405 410 415

Val Gly Thr Phe Ser Leu Leu Ser Val Leu Ala Gly Ala Cys Phe Phe
420 425 430

Leu Val Leu Lys Tyr Arg Gly Leu Ile Lys Tyr Trp Phe His Thr Pro
435 440 445

Pro Ser Ile Pro Leu Gln Ile Glu Glu Tyr Leu Lys Asp Pro Thr Gln
450 455 460

Pro Ile Leu Glu Ala Leu Asp Lys Asp Ser Ser Pro Lys Asp Asp Val
465 470 475 480

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

485 490 495

Val Leu Gln Thr Leu

500

<210> 89

<211> 781

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 89

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu

20 25 30

Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr

35 40 45

Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys

50 55 60

Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn

65 70 75 80

Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu

85 90 95

Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Gly Ala Asn

130 135 140

Val Ser Gly Glu Phe Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe

145 150 155 160

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

165 170 175

Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser

180 185 190

Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp

195 200 205

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

210 215 220

Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu

225 230 235 240

Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His

245 250 255

Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly

260 265 270

Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly Ser Gly Gly Gly Ser

275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

290 295 300

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

305 310 315 320

Val Pro Thr Pro Thr Asn Val Thr Ile Glu Ser Tyr Asn Met Asn Pro

325 330 335

Ile Val Tyr Trp Glu Tyr Gln Ile Met Pro Gln Val Pro Val Phe Thr

340 345 350

Val Glu Val Lys Asn Tyr Gly Val Lys Asn Ser Glu Trp Ile Asp Ala

355 360 365

Cys Ile Asn Ile Ser His His Tyr Cys Asn Ile Ser Asp His Val Gly

370 375 380

Asp Pro Ser Asn Ser Leu Trp Val Arg Val Lys Ala Arg Val Gly Gln

385 390 395 400

Lys Glu Ser Ala Tyr Ala Lys Ser Glu Glu Phe Ala Val Cys Arg Asp

405 410 415

Gly Lys Ile Gly Pro Pro Lys Leu Asp Ile Arg Lys Glu Glu Lys Gln

420 425 430
Ile Met Ile Asp Ile Phe His Pro Ser Val Phe Val Asn Gly Asp Glu

435 440 445
Gln Glu Val Asp Tyr Asp Pro Glu Thr Thr Cys Tyr Ile Arg Val Tyr

450 455 460
Asn Val Tyr Val Arg Met Asn Gly Ser Glu Ile Gln Tyr Lys Ile Leu
465 470 475 480

Thr Gln Lys Glu Asp Asp Cys Asp Glu Ile Gln Cys Gln Leu Ala Ile
485 490 495
Pro Val Ser Ser Leu Asn Ser Gln Tyr Cys Val Ser Ala Glu Gly Val

500 505 510
Leu His Val Trp Gly Val Thr Thr Glu Lys Ser Lys Glu Val Cys Ile

515 520 525
Thr Ile Phe Asn Ser Ser Ile Lys Gly Ser Leu Trp Ile Pro Val Val
530 535 540

Ala Ala Leu Leu Leu Phe Leu Val Leu Ser Leu Val Phe Ile Cys Phe
545 550 555 560
Tyr Ile Lys Lys Ile Asn Pro Leu Lys Glu Lys Ser Ile Ile Leu Pro

565 570 575
Lys Ser Leu Ile Ser Val Val Arg Ser Ala Thr Leu Glu Thr Lys Pro

580 585 590
Glu Ser Lys Tyr Val Ser Leu Ile Thr Ser Tyr Gln Pro Phe Ser Leu
595 600 605

Glu Lys Glu Val Val Cys Glu Glu Pro Leu Ser Pro Ala Thr Val Pro
610 615 620
Gly Met His Thr Glu Asp Asn Pro Gly Lys Val Glu His Thr Glu Glu

625 630 635 640
Leu Ser Ser Ile Thr Glu Val Val Thr Thr Glu Glu Asn Ile Pro Asp

645 650 655
Val Val Pro Gly Ser His Leu Thr Pro Ile Glu Arg Glu Ser Ser Ser
660 665 670

Pro Leu Ser Ser Asn Gln Ser Glu Pro Gly Ser Ile Ala Leu Asn Ser
675 680 685

Tyr His Ser Arg Asn Cys Ser Glu Ser Asp His Ser Arg Asn Gly Phe
690 695 700

Asp Thr Asp Ser Ser Cys Leu Glu Ser His Ser Ser Leu Ser Asp Ser
705 710 715 720

Glu Phe Pro Pro Asn Asn Lys Gly Glu Ile Lys Thr Glu Gly Gln Glu
725 730 735

Leu Ile Thr Val Ile Lys Ala Pro Thr Ser Phe Gly Tyr Asp Lys Pro
740 745 750

His Val Leu Val Asp Leu Leu Val Asp Asp Ser Gly Lys Glu Ser Leu
755 760 765

Ile Gly Tyr Arg Pro Thr Glu Asp Ser Lys Glu Phe Ser
770 775 780

<210> 90
<211> 625
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 90

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu
20 25 30

Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr
35 40 45

Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys
50 55 60

Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn
65 70 75 80

Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu

85 90 95

Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Gly Ala Asn

130 135 140

Val Ser Gly Glu Phe Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe

145 150 155 160

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

165 170 175

Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser

180 185 190

Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp

195 200 205

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

210 215 220

Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu

225 230 235 240

Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His

245 250 255

Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly

260 265 270

Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly Ser Gly Gly Gly Ser

275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

290 295 300

Gly Gly Ser Leu Gln Ala Pro Pro Asp Pro Leu Ser Gln Leu Pro Ala

305 310 315 320

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

325 330 335
Trp Glu Pro Val Ala Leu Ser Asn Ser Thr Arg Pro Val Val Tyr Gln

340 345 350
Val Gln Phe Lys Tyr Thr Asp Ser Lys Trp Phe Thr Ala Asp Ile Met

355 360 365
Ser Ile Gly Val Asn Cys Thr Gln Ile Thr Ala Thr Glu Cys Asp Phe

370 375 380
Thr Ala Ala Ser Pro Ser Ala Gly Phe Pro Met Asp Phe Asn Val Thr

385 390 395 400
Leu Arg Leu Arg Ala Glu Leu Gly Ala Leu His Ser Ala Trp Val Thr

405 410 415
Met Pro Trp Phe Gln His Tyr Arg Asn Val Thr Val Gly Pro Pro Glu

420 425 430
Asn Ile Glu Val Thr Pro Gly Glu Gly Ser Leu Ile Ile Arg Phe Ser

435 440 445
Ser Pro Phe Asp Ile Ala Asp Thr Ser Thr Ala Phe Phe Cys Tyr Tyr

450 455 460
Val His Tyr Trp Glu Lys Gly Gly Ile Gln Gln Val Lys Gly Pro Phe

465 470 475 480
Arg Ser Asn Ser Ile Ser Leu Asp Asn Leu Lys Pro Ser Arg Val Tyr

485 490 495
Cys Leu Gln Val Gln Ala Gln Leu Leu Trp Asn Lys Ser Asn Ile Phe

500 505 510
Arg Val Gly His Leu Ser Asn Ile Ser Cys Tyr Glu Thr Met Ala Asp

515 520 525
Ala Ser Thr Glu Leu Gln Gln Val Ile Leu Ile Ser Val Gly Thr Phe

530 535 540
Ser Leu Leu Ser Val Leu Ala Gly Ala Cys Phe Phe Leu Val Leu Lys

545 550 555 560
Tyr Arg Gly Leu Ile Lys Tyr Trp Phe His Thr Pro Pro Ser Ile Pro

565 570 575

Leu Gln Ile Glu Glu Tyr Leu Lys Asp Pro Thr Gln Pro Ile Leu Glu
580 585 590

Ala Leu Asp Lys Asp Ser Ser Pro Lys Asp Asp Val Trp Asp Ser Val
595 600 605

Ser Ile Ile Ser Phe Pro Glu Lys Glu Gln Glu Asp Val Leu Gln Thr
610 615 620

Leu
625

<210> 91
<211> 630
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 91

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys
20 25 30

Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln
35 40 45

Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu
50 55 60

Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr
65 70 75 80

Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu
85 90 95

Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val
100 105 110

Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu
115 120 125

Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val

130 135 140
 Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro

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

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

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

 340 345 350
 Glu Cys Val Ser Cys Ser Asn Cys Lys Lys Ser Leu Glu Cys Thr Lys
 355 360 365
 Leu Cys Leu Pro Gln Ile Glu Asn Val Lys Gly Thr Glu Asp Ser Gly
 370 375 380

Thr Thr Val Leu Leu Pro Leu Val Ile Phe Phe Gly Leu Cys Leu Leu
385 390 395 400
Ser Leu Leu Phe Ile Gly Leu Met Tyr Arg Tyr Gln Arg Trp Lys Ser
405 410 415
Lys Leu Tyr Ser Ile Val Cys Gly Lys Ser Thr Pro Glu Lys Glu Gly
420 425 430
Glu Leu Glu Gly Thr Thr Thr Lys Pro Leu Ala Pro Asn Pro Ser Phe
435 440 445
Ser Pro Thr Pro Gly Phe Thr Pro Thr Leu Gly Phe Ser Pro Val Pro
450 455 460
Ser Ser Thr Phe Thr Ser Ser Ser Thr Tyr Thr Pro Gly Asp Cys Pro
465 470 475 480
Asn Phe Ala Ala Pro Arg Arg Glu Val Ala Pro Pro Tyr Gln Gly Ala
485 490 495
Asp Pro Ile Leu Ala Thr Ala Leu Ala Ser Asp Pro Ile Pro Asn Pro
500 505 510
Leu Gln Lys Trp Glu Asp Ser Ala His Lys Pro Gln Ser Leu Asp Thr
515 520 525
Asp Asp Pro Ala Thr Leu Tyr Ala Val Val Glu Asn Val Pro Pro Leu
530 535 540
Arg Trp Lys Glu Phe Val Arg Arg Leu Gly Leu Ser Asp His Glu Ile
545 550 555 560
Asp Arg Leu Glu Leu Gln Asn Gly Arg Cys Leu Arg Glu Ala Gln Tyr
565 570 575
Ser Met Leu Ala Thr Trp Arg Arg Arg Thr Pro Arg Arg Glu Ala Thr
580 585 590
Leu Glu Leu Leu Gly Arg Val Leu Arg Asp Met Asp Leu Leu Gly Cys
595 600 605
Leu Glu Asp Ile Glu Glu Ala Leu Cys Gly Pro Ala Ala Leu Pro Pro
610 615 620
Ala Pro Ser Leu Leu Arg

625	630															
<210> 92																
<211> 643																
<212> PRT																
<213> Artificial Sequence																
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide																
<400> 92																
Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	
1				5					10					15		
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Val	Arg	Ser	Ser	Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Asp	Lys	
			20					25					30			
Pro	Val	Ala	His	Val	Val	Ala	Asn	Pro	Gln	Ala	Glu	Gly	Gln	Leu	Gln	
		35					40					45				
Trp	Leu	Asn	Arg	Arg	Ala	Asn	Ala	Leu	Leu	Ala	Asn	Gly	Val	Glu	Leu	
	50					55					60					
Arg	Asp	Asn	Gln	Leu	Val	Val	Pro	Ser	Glu	Gly	Leu	Tyr	Leu	Ile	Tyr	
65				70						75					80	
Ser	Gln	Val	Leu	Phe	Lys	Gly	Gln	Gly	Cys	Pro	Ser	Thr	His	Val	Leu	
			85						90					95		
Leu	Thr	His	Thr	Ile	Ser	Arg	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Gln	Thr	Lys	Val	
			100					105					110			
Asn	Leu	Leu	Ser	Ala	Ile	Lys	Ser	Pro	Cys	Gln	Arg	Glu	Thr	Pro	Glu	
		115					120					125				
Gly	Ala	Glu	Ala	Lys	Pro	Trp	Tyr	Glu	Pro	Ile	Tyr	Leu	Gly	Gly	Val	
	130						135				140					
Phe	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Asp	Arg	Leu	Ser	Ala	Glu	Ile	Asn	Arg	Pro	
145				150						155					160	
Asp	Tyr	Leu	Asp	Phe	Ala	Glu	Ser	Gly	Gln	Val	Tyr	Phe	Gly	Ile	Ile	
				165					170				175			
Ala	Leu	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	
			180					185					190			

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln Leu Pro Ala Gln
195 200 205

Val Ala Phe Thr Pro Tyr Ala Pro Glu Pro Gly Ser Thr Cys Arg Leu
210 215 220

Arg Glu Tyr Tyr Asp Gln Thr Ala Gln Met Cys Cys Ser Lys Cys Ser
225 230 235 240

Pro Gly Gln His Ala Lys Val Phe Cys Thr Lys Thr Ser Asp Thr Val
245 250 255

Cys Asp Ser Cys Glu Asp Ser Thr Tyr Thr Gln Leu Trp Asn Trp Val
260 265 270

Pro Glu Cys Leu Ser Cys Gly Ser Arg Cys Ser Ser Asp Gln Val Glu
275 280 285

Thr Gln Ala Cys Thr Arg Glu Gln Asn Arg Ile Cys Thr Cys Arg Pro
290 295 300

Gly Trp Tyr Cys Ala Leu Ser Lys Gln Glu Gly Cys Arg Leu Cys Ala
305 310 315 320

Pro Leu Arg Lys Cys Arg Pro Gly Phe Gly Val Ala Arg Pro Gly Thr
325 330 335

Glu Thr Ser Asp Val Val Cys Lys Pro Cys Ala Pro Gly Thr Phe Ser
340 345 350

Asn Thr Thr Ser Ser Thr Asp Ile Cys Arg Pro His Gln Ile Cys Asn
355 360 365

Val Val Ala Ile Pro Gly Asn Ala Ser Met Asp Ala Val Cys Thr Ser
370 375 380

Thr Ser Pro Thr Arg Ser Met Ala Pro Gly Ala Val His Leu Pro Gln
385 390 395 400

Pro Val Ser Thr Arg Ser Gln His Thr Gln Pro Thr Pro Glu Pro Ser
405 410 415

Thr Ala Pro Ser Thr Ser Phe Leu Leu Pro Met Gly Pro Ser Pro Pro
420 425 430

Ala Glu Gly Ser Thr Gly Asp Phe Ala Leu Pro Val Gly Leu Ile Val

435 440 445
 Gly Val Thr Ala Leu Gly Leu Leu Ile Ile Gly Val Val Asn Cys Val
 450 455 460

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

 Gln Pro Gln Ala Pro Gly Val Glu Ala Ser Gly Ala Gly Glu Ala Arg
 530 535 540
 Ala Ser Thr Gly Ser Ser Asp Ser Ser Pro Gly Gly His Gly Thr Gln
 545 550 555 560
 Val Asn Val Thr Cys Ile Val Asn Val Cys Ser Ser Ser Asp His Ser
 565 570 575
 Ser Gln Cys Ser Ser Gln Ala Ser Ser Thr Met Gly Asp Thr Asp Ser
 580 585 590

 Ser Pro Ser Glu Ser Pro Lys Asp Glu Gln Val Pro Phe Ser Lys Glu
 595 600 605
 Glu Cys Ala Phe Arg Ser Gln Leu Glu Thr Pro Glu Thr Leu Leu Gly
 610 615 620
 Ser Thr Glu Glu Lys Pro Leu Pro Leu Gly Val Pro Asp Ala Gly Met
 625 630 635 640
 Lys Pro Ser

<210> 93

<211> 752

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 93

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg

20 25 30

Asp Ser Gln Gln Lys Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys

35 40 45

Ala Leu His Leu Gln Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser

50 55 60

Met Ser Phe Val Gln Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala

65 70 75 80

Leu Gly Leu Lys Glu Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp

85 90 95

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

100 105 110

Lys Lys Lys Met Glu Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn

115 120 125

Asn Lys Leu Glu Phe Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser

130 135 140

Thr Ser Gln Ala Glu Asn Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly

145 150 155 160

Gly Gln Asp Ile Thr Asp Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser Ser Gly

165 170 175

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

180 185 190

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln Leu Glu Ala Asp Lys Cys Lys Glu

195 200 205

Arg Glu Glu Lys Ile Ile Leu Val Ser Ser Ala Asn Glu Ile Asp Val

210 215 220

Arg Pro Cys Pro Leu Asn Pro Asn Glu His Lys Gly Thr Ile Thr Trp
 225 230 235 240
 Tyr Lys Asp Asp Ser Lys Thr Pro Val Ser Thr Glu Gln Ala Ser Arg
 245 250 255

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

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

Tyr Leu Gly Lys Gln Tyr Pro Ile Thr Arg Val Ile Glu Phe Ile Thr
 385 390 395 400
 Leu Glu Glu Asn Lys Pro Thr Arg Pro Val Ile Val Ser Pro Ala Asn
 405 410 415
 Glu Thr Met Glu Val Asp Leu Gly Ser Gln Ile Gln Leu Ile Cys Asn
 420 425 430
 Val Thr Gly Gln Leu Ser Asp Ile Ala Tyr Trp Lys Trp Asn Gly Ser
 435 440 445

Val Ile Asp Glu Asp Asp Pro Val Leu Gly Glu Asp Tyr Tyr Ser Val
 450 455 460
 Glu Asn Pro Ala Asn Lys Arg Arg Ser Thr Leu Ile Thr Val Leu Asn

465 470 475 480
 Ile Ser Glu Ile Glu Ser Arg Phe Tyr Lys His Pro Phe Thr Cys Phe
 485 490 495
 Ala Lys Asn Thr His Gly Ile Asp Ala Ala Tyr Ile Gln Leu Ile Tyr
 500 505 510

 Pro Val Thr Asn Phe Gln Lys His Met Ile Gly Ile Cys Val Thr Leu
 515 520 525
 Thr Val Ile Ile Val Cys Ser Val Phe Ile Tyr Lys Ile Phe Lys Ile
 530 535 540
 Asp Ile Val Leu Trp Tyr Arg Asp Ser Cys Tyr Asp Phe Leu Pro Ile
 545 550 555 560
 Lys Ala Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Asp Ala Tyr Ile Leu Tyr Pro Lys
 565 570 575

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

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

 Gly Pro Gln Ser Ala Lys Thr Arg Phe Trp Lys Asn Val Arg Tyr His
 705 710 715 720

Met Pro Val Gln Arg Arg Ser Pro Ser Ser Lys His Gln Leu Leu Ser
725 730 735

Pro Ala Thr Lys Glu Lys Leu Gln Arg Glu Ala His Val Pro Leu Gly
740 745 750

<210> 94

<211> 750

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 94

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg
20 25 30

Asp Ser Gln Gln Lys Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys
35 40 45

Ala Leu His Leu Gln Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser
50 55 60

Met Ser Phe Val Gln Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala
65 70 75 80

Leu Gly Leu Lys Glu Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp
85 90 95

Asp Lys Pro Thr Leu Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro
100 105 110

Lys Lys Lys Met Glu Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn
115 120 125

Asn Lys Leu Glu Phe Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser
130 135 140

Thr Ser Gln Ala Glu Asn Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly
145 150 155 160

Gly Gln Asp Ile Thr Asp Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser Ser Gly

165 170 175
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 180 185 190

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

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

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

 Ser Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val Thr Tyr Pro Glu Asn Gly
 385 390 395 400
 Arg Thr Phe His Leu Thr Arg Thr Leu Thr Val Lys Val Val Gly Ser
 405 410 415

Pro Lys Asn Ala Val Pro Pro Val Ile His Ser Pro Asn Asp His Val
420 425 430

Val Tyr Glu Lys Glu Pro Gly Glu Glu Leu Leu Ile Pro Cys Thr Val
435 440 445

Tyr Phe Ser Phe Leu Met Asp Ser Arg Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile
450 455 460

Asp Gly Lys Lys Pro Asp Asp Ile Thr Ile Asp Val Thr Ile Asn Glu
465 470 475 480

Ser Ile Ser His Ser Arg Thr Glu Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu
485 490 495

Ser Ile Lys Lys Val Thr Ser Glu Asp Leu Lys Arg Ser Tyr Val Cys
500 505 510

His Ala Arg Ser Ala Lys Gly Glu Val Ala Lys Ala Ala Lys Val Lys
515 520 525

Gln Lys Val Pro Ala Pro Arg Tyr Thr Val Glu Leu Ala Cys Gly Phe
530 535 540

Gly Ala Thr Val Leu Leu Val Val Ile Leu Ile Val Val Tyr His Val
545 550 555 560

Tyr Trp Leu Glu Met Val Leu Phe Tyr Arg Ala His Phe Gly Thr Asp
565 570 575

Glu Thr Ile Leu Asp Gly Lys Glu Tyr Asp Ile Tyr Val Ser Tyr Ala
580 585 590

Arg Asn Ala Glu Glu Glu Glu Phe Val Leu Leu Thr Leu Arg Gly Val
595 600 605

Leu Glu Asn Glu Phe Gly Tyr Lys Leu Cys Ile Phe Asp Arg Asp Ser
610 615 620

Leu Pro Gly Gly Ile Val Thr Asp Glu Thr Leu Ser Phe Ile Gln Lys
625 630 635 640

Ser Arg Arg Leu Leu Val Val Leu Ser Pro Asn Tyr Val Leu Gln Gly
645 650 655

Thr Gln Ala Leu Leu Glu Leu Lys Ala Gly Leu Glu Asn Met Ala Ser

660 665 670
Arg Gly Asn Ile Asn Val Ile Leu Val Gln Tyr Lys Ala Val Lys Glu
675 680 685
Thr Lys Val Lys Glu Leu Lys Arg Ala Lys Thr Val Leu Thr Val Ile
690 695 700

Lys Trp Lys Gly Glu Lys Ser Lys Tyr Pro Gln Gly Arg Phe Trp Lys
705 710 715 720
Gln Leu Gln Val Ala Met Pro Val Lys Lys Ser Pro Arg Arg Ser Ser
725 730 735
Ser Asp Glu Gln Gly Leu Ser Tyr Ser Ser Leu Lys Asn Val
740 745 750

<210> 95

<211> 767

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 95

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

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

Asp Ser Gln Gln Lys Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys
115 120 125

Ala Leu His Leu Gln Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser
130 135 140

Met Ser Phe Val Gln Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala
145 150 155 160

Leu Gly Leu Lys Glu Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp
165 170 175

Asp Lys Pro Thr Leu Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Ser Gly Gly
180 185 190

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
195 200 205

Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln Leu Glu Ala Asp Lys Cys Lys Glu Arg
210 215 220

Glu Glu Lys Ile Ile Leu Val Ser Ser Ala Asn Glu Ile Asp Val Arg
225 230 235 240

Pro Cys Pro Leu Asn Pro Asn Glu His Lys Gly Thr Ile Thr Trp Tyr
245 250 255

Lys Asp Asp Ser Lys Thr Pro Val Ser Thr Glu Gln Ala Ser Arg Ile
260 265 270

His Gln His Lys Glu Lys Leu Trp Phe Val Pro Ala Lys Val Glu Asp
275 280 285

Ser Gly His Tyr Tyr Cys Val Val Arg Asn Ser Ser Tyr Cys Leu Arg
290 295 300

Ile Lys Ile Ser Ala Lys Phe Val Glu Asn Glu Pro Asn Leu Cys Tyr
305 310 315 320

Asn Ala Gln Ala Ile Phe Lys Gln Lys Leu Pro Val Ala Gly Asp Gly
325 330 335

Gly Leu Val Cys Pro Tyr Met Glu Phe Phe Lys Asn Glu Asn Asn Glu
340 345 350

Leu Pro Lys Leu Gln Trp Tyr Lys Asp Cys Lys Pro Leu Leu Asp

355 360 365
 Asn Ile His Phe Ser Gly Val Lys Asp Arg Leu Ile Val Met Asn Val
 370 375 380

 Ala Glu Lys His Arg Gly Asn Tyr Thr Cys His Ala Ser Tyr Thr Tyr
 385 390 395 400
 Leu Gly Lys Gln Tyr Pro Ile Thr Arg Val Ile Glu Phe Ile Thr Leu
 405 410 415
 Glu Glu Asn Lys Pro Thr Arg Pro Val Ile Val Ser Pro Ala Asn Glu
 420 425 430
 Thr Met Glu Val Asp Leu Gly Ser Gln Ile Gln Leu Ile Cys Asn Val
 435 440 445

 Thr Gly Gln Leu Ser Asp Ile Ala Tyr Trp Lys Trp Asn Gly Ser Val
 450 455 460
 Ile Asp Glu Asp Asp Pro Val Leu Gly Glu Asp Tyr Tyr Ser Val Glu
 465 470 475 480
 Asn Pro Ala Asn Lys Arg Arg Ser Thr Leu Ile Thr Val Leu Asn Ile
 485 490 495
 Ser Glu Ile Glu Ser Arg Phe Tyr Lys His Pro Phe Thr Cys Phe Ala
 500 505 510

 Lys Asn Thr His Gly Ile Asp Ala Ala Tyr Ile Gln Leu Ile Tyr Pro
 515 520 525
 Val Thr Asn Phe Gln Lys His Met Ile Gly Ile Cys Val Thr Leu Thr
 530 535 540
 Val Ile Ile Val Cys Ser Val Phe Ile Tyr Lys Ile Phe Lys Ile Asp
 545 550 555 560
 Ile Val Leu Trp Tyr Arg Asp Ser Cys Tyr Asp Phe Leu Pro Ile Lys
 565 570 575

 Ala Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Asp Ala Tyr Ile Leu Tyr Pro Lys Thr
 580 585 590
 Val Gly Glu Gly Ser Thr Ser Asp Cys Asp Ile Phe Val Phe Lys Val
 595 600 605

Leu Pro Glu Val Leu Glu Lys Gln Cys Gly Tyr Lys Leu Phe Ile Tyr
610 615 620
Gly Arg Asp Asp Tyr Val Gly Glu Asp Ile Val Glu Val Ile Asn Glu
625 630 635 640

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

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

<210> 96

<211> 765

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

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

35 40 45
 Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser Thr Ser Gln Ala Glu Asn Met Pro
 50 55 60
 Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly Gly Gln Asp Ile Thr Asp Phe Thr
 65 70 75 80
 Met Gln Phe Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 85 90 95
 Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg
 100 105 110

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

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

 Lys Cys Pro Leu Phe Glu His Phe Leu Lys Phe Asn Tyr Ser Thr Ala
 245 250 255
 His Ser Ala Gly Leu Thr Leu Ile Trp Tyr Trp Thr Arg Gln Asp Arg
 260 265 270
 Asp Leu Glu Glu Pro Ile Asn Phe Arg Leu Pro Glu Asn Arg Ile Ser
 275 280 285

Lys Glu Lys Asp Val Leu Trp Phe Arg Pro Thr Leu Leu Asn Asp Thr
290 295 300

Gly Asn Tyr Thr Cys Met Leu Arg Asn Thr Thr Tyr Cys Ser Lys Val
305 310 315 320

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

Met Lys Leu Pro Val His Lys Leu Tyr Ile Glu Tyr Gly Ile Gln Arg
340 345 350

Ile Thr Cys Pro Asn Val Asp Gly Tyr Phe Pro Ser Ser Val Lys Pro
355 360 365

Thr Ile Thr Trp Tyr Met Gly Cys Tyr Lys Ile Gln Asn Phe Asn Asn
370 375 380

Val Ile Pro Glu Gly Met Asn Leu Ser Phe Leu Ile Ala Leu Ile Ser
385 390 395 400

Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val Thr Tyr Pro Glu Asn Gly Arg
405 410 415

Thr Phe His Leu Thr Arg Thr Leu Thr Val Lys Val Val Gly Ser Pro
420 425 430

Lys Asn Ala Val Pro Pro Val Ile His Ser Pro Asn Asp His Val Val
435 440 445

Tyr Glu Lys Glu Pro Gly Glu Glu Leu Leu Ile Pro Cys Thr Val Tyr
450 455 460

Phe Ser Phe Leu Met Asp Ser Arg Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp
465 470 475 480

Gly Lys Lys Pro Asp Asp Ile Thr Ile Asp Val Thr Ile Asn Glu Ser
485 490 495

Ile Ser His Ser Arg Thr Glu Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu Ser
500 505 510

Ile Lys Lys Val Thr Ser Glu Asp Leu Lys Arg Ser Tyr Val Cys His
515 520 525

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

530 535 540
 Lys Val Pro Ala Pro Arg Tyr Thr Val Glu Leu Ala Cys Gly Phe Gly
 545 550 555 560

Ala Thr Val Leu Leu Val Val Ile Leu Ile Val Val Tyr His Val Tyr
 565 570 575
 Trp Leu Glu Met Val Leu Phe Tyr Arg Ala His Phe Gly Thr Asp Glu
 580 585 590
 Thr Ile Leu Asp Gly Lys Glu Tyr Asp Ile Tyr Val Ser Tyr Ala Arg
 595 600 605
 Asn Ala Glu Glu Glu Glu Phe Val Leu Leu Thr Leu Arg Gly Val Leu
 610 615 620

Glu Asn Glu Phe Gly Tyr Lys Leu Cys Ile Phe Asp Arg Asp Ser Leu
 625 630 635 640
 Pro Gly Gly Ile Val Thr Asp Glu Thr Leu Ser Phe Ile Gln Lys Ser
 645 650 655
 Arg Arg Leu Leu Val Val Leu Ser Pro Asn Tyr Val Leu Gln Gly Thr
 660 665 670
 Gln Ala Leu Leu Glu Leu Lys Ala Gly Leu Glu Asn Met Ala Ser Arg
 675 680 685

Gly Asn Ile Asn Val Ile Leu Val Gln Tyr Lys Ala Val Lys Glu Thr
 690 695 700
 Lys Val Lys Glu Leu Lys Arg Ala Lys Thr Val Leu Thr Val Ile Lys
 705 710 715 720
 Trp Lys Gly Glu Lys Ser Lys Tyr Pro Gln Gly Arg Phe Trp Lys Gln
 725 730 735
 Leu Gln Val Ala Met Pro Val Lys Lys Ser Pro Arg Arg Ser Ser Ser
 740 745 750

Asp Glu Gln Gly Leu Ser Tyr Ser Ser Leu Lys Asn Val
 755 760 765

<210> 97

<211> 679

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 97

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala

20 25 30

Ala Pro His Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln

35 40 45

Ile Arg Tyr Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys

50 55 60

Asn Lys Ser Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn

65 70 75 80

Asn Leu Asn Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser

85 90 95

Gly Phe Asn Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu

100 105 110

Glu Phe Glu Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser

115 120 125

Glu Glu Gln Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln

130 135 140

Phe Leu Gln Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

Trp Leu Gln Asp Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu

180 185 190

Phe Leu Gln Ser Ser Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met Ser Gly Gly Gly

195 200 205

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

210				215				220							
Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Gln	Leu	Ala	Pro	Arg	Arg	Cys	Pro	Ala	Gln	Glu
225				230				235				240			
Val	Ala	Arg	Gly	Val	Leu	Thr	Ser	Leu	Pro	Gly	Asp	Ser	Val	Thr	Leu
245				250				255							
Thr	Cys	Pro	Gly	Val	Glu	Pro	Glu	Asp	Asn	Ala	Thr	Val	His	Trp	Val
260				265				270							
Leu	Arg	Lys	Pro	Ala	Ala	Gly	Ser	His	Pro	Ser	Arg	Trp	Ala	Gly	Met
275				280				285							
Gly	Arg	Arg	Leu	Leu	Leu	Arg	Ser	Val	Gln	Leu	His	Asp	Ser	Gly	Asn
290				295				300							
Tyr	Ser	Cys	Tyr	Arg	Ala	Gly	Arg	Pro	Ala	Gly	Thr	Val	His	Leu	Leu
305				310				315				320			
Val	Asp	Val	Pro	Pro	Glu	Glu	Pro	Gln	Leu	Ser	Cys	Phe	Arg	Lys	Ser
325				330				335							
Pro	Leu	Ser	Asn	Val	Val	Cys	Glu	Trp	Gly	Pro	Arg	Ser	Thr	Pro	Ser
340				345				350							
Leu	Thr	Thr	Lys	Ala	Val	Leu	Leu	Val	Arg	Lys	Phe	Gln	Asn	Ser	Pro
355				360				365							
Ala	Glu	Asp	Phe	Gln	Glu	Pro	Cys	Gln	Tyr	Ser	Gln	Glu	Ser	Gln	Lys
370				375				380							
Phe	Ser	Cys	Gln	Leu	Ala	Val	Pro	Glu	Gly	Asp	Ser	Ser	Phe	Tyr	Ile
385				390				395				400			
Val	Ser	Met	Cys	Val	Ala	Ser	Ser	Val	Gly	Ser	Lys	Phe	Ser	Lys	Thr
405				410				415							
Gln	Thr	Phe	Gln	Gly	Cys	Gly	Ile	Leu	Gln	Pro	Asp	Pro	Pro	Ala	Asn
420				425				430							
Ile	Thr	Val	Thr	Ala	Val	Ala	Arg	Asn	Pro	Arg	Trp	Leu	Ser	Val	Thr
435				440				445							
Trp	Gln	Asp	Pro	His	Ser	Trp	Asn	Ser	Ser	Phe	Tyr	Arg	Leu	Arg	Phe
450				455				460							

Glu Leu Arg Tyr Arg Ala Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met
465 470 475 480

Val Lys Asp Leu Gln His His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly
485 490 495

Leu Arg His Val Val Gln Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly
500 505 510

Glu Trp Ser Glu Trp Ser Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu
515 520 525

Ser Arg Ser Pro Pro Ala Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala
530 535 540

Leu Thr Thr Asn Lys Asp Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala
545 550 555 560

Asn Ala Thr Ser Leu Pro Val Gln Asp Ser Ser Ser Val Pro Leu Pro
565 570 575

Thr Phe Leu Val Ala Gly Gly Ser Leu Ala Phe Gly Thr Leu Leu Cys
580 585 590

Ile Ala Ile Val Leu Arg Phe Lys Lys Thr Trp Lys Leu Arg Ala Leu
595 600 605

Lys Glu Gly Lys Thr Ser Met His Pro Pro Tyr Ser Leu Gly Gln Leu
610 615 620

Val Pro Glu Arg Pro Arg Pro Thr Pro Val Leu Val Pro Leu Ile Ser
625 630 635 640

Pro Pro Val Ser Pro Ser Ser Leu Gly Ser Asp Asn Thr Ser Ser His
645 650 655

Asn Arg Pro Asp Ala Arg Asp Pro Arg Ser Pro Tyr Asp Ile Ser Asn
660 665 670

Thr Asp Tyr Phe Phe Pro Arg
675

<210> 98

<211> 1126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala

20 25 30

Ala Pro His Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln

35 40 45

Ile Arg Tyr Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys

50 55 60

Asn Lys Ser Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn

65 70 75 80

Asn Leu Asn Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser

85 90 95

Gly Phe Asn Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu

100 105 110

Glu Phe Glu Val Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser

115 120 125

Glu Glu Gln Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln

130 135 140

Phe Leu Gln Lys Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

Trp Leu Gln Asp Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu

180 185 190

Phe Leu Gln Ser Ser Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met Ser Gly Gly Gly

195 200 205

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

210 215 220

Gly Gly Gly Ser Leu Gln Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Leu Lys Glu Lys Cys Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr

260 265 270

Ile Val Trp Lys Thr Asn His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr

275 280 285

Ile Ile Asn Arg Thr Ala Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser

290 295 300

Leu Asn Ile Gln Leu Thr Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Trp Asp Gly Gly Arg Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe Thr Leu

355 360 365

Lys Ser Glu Trp Ala Thr His Lys Phe Ala Asp Cys Lys Ala Lys Arg

370 375 380

Asp Thr Pro Thr Ser Cys Thr Val Asp Tyr Ser Thr Val Tyr Phe Val

385 390 395 400

Asn Ile Glu Val Trp Val Glu Ala Glu Asn Ala Leu Gly Lys Val Thr

405 410 415

Ser Asp His Ile Asn Phe Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro

420 425 430

Pro His Asn Leu Ser Val Ile Asn Ser Glu Glu Leu Ser Ser Ile Leu

435 440 445

Lys Leu Thr Trp Thr Asn Pro Ser Ile Lys Ser Val Ile Ile Leu Lys

450 455 460

Tyr Asn Ile Gln Tyr Arg Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile

465 470 475 480
 Pro Pro Glu Asp Thr Ala Ser Thr Arg Ser Ser Phe Thr Val Gln Asp

 485 490 495
 Leu Lys Pro Phe Thr Glu Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu
 500 505 510
 Asp Gly Lys Gly Tyr Trp Ser Asp Trp Ser Glu Glu Ala Ser Gly Ile
 515 520 525
 Thr Tyr Glu Asp Arg Pro Ser Lys Ala Pro Ser Phe Trp Tyr Lys Ile
 530 535 540
 Asp Pro Ser His Thr Gln Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys

 545 550 555 560
 Thr Leu Pro Pro Phe Glu Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val
 565 570 575
 Thr Leu Thr Arg Trp Lys Ser His Leu Gln Asn Tyr Thr Val Asn Ala
 580 585 590
 Thr Lys Leu Thr Val Asn Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu
 595 600 605
 Thr Val Arg Asn Leu Val Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile

 610 615 620
 Pro Ala Cys Asp Phe Gln Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala
 625 630 635 640
 Phe Pro Lys Asp Asn Met Leu Trp Val Glu Trp Thr Thr Pro Arg Glu
 645 650 655
 Ser Val Lys Lys Tyr Ile Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala
 660 665 670
 Pro Cys Ile Thr Asp Trp Gln Gln Glu Asp Gly Thr Val His Arg Thr

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

Tyr Leu Lys Gln Ala Pro Pro Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys
 725 730 735
 Lys Val Gly Lys Asn Glu Ala Val Leu Glu Trp Asp Gln Leu Pro Val
 740 745 750
 Asp Val Gln Asn Gly Phe Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr
 755 760 765
 Ile Ile Gly Asn Glu Thr Ala Val Asn Val Asp Ser Ser His Thr Glu
 770 775 780
 Tyr Thr Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met
 785 790 795 800
 Ala Ala Tyr Thr Asp Glu Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe
 805 810 815
 Thr Thr Pro Lys Phe Ala Gln Gly Glu Ile Glu Ala Ile Val Val Pro
 820 825 830
 Val Cys Leu Ala Phe Leu Leu Thr Thr Leu Leu Gly Val Leu Phe Cys
 835 840 845
 Phe Asn Lys Arg Asp Leu Ile Lys Lys His Ile Trp Pro Asn Val Pro
 850 855 860
 Asp Pro Ser Lys Ser His Ile Ala Gln Trp Ser Pro His Thr Pro Pro
 865 870 875 880
 Arg His Asn Phe Asn Ser Lys Asp Gln Met Tyr Ser Asp Gly Asn Phe
 885 890 895
 Thr Asp Val Ser Val Val Glu Ile Glu Ala Asn Asp Lys Lys Pro Phe
 900 905 910
 Pro Glu Asp Leu Lys Ser Leu Asp Leu Phe Lys Lys Glu Lys Ile Asn
 915 920 925
 Thr Glu Gly His Ser Ser Gly Ile Gly Gly Ser Ser Cys Met Ser Ser
 930 935 940
 Ser Arg Pro Ser Ile Ser Ser Ser Asp Glu Asn Glu Ser Ser Gln Asn
 945 950 955 960
 Thr Ser Ser Thr Val Gln Tyr Ser Thr Val Val His Ser Gly Tyr Arg

965 970 975
His Gln Val Pro Ser Val Gln Val Phe Ser Arg Ser Glu Ser Thr Gln
980 985 990
Pro Leu Leu Asp Ser Glu Glu Arg Pro Glu Asp Leu Gln Leu Val Asp

995 1000 1005
His Val Asp Gly Gly Asp Gly Ile Leu Pro Arg Gln Gln Tyr Phe
1010 1015 1020
Lys Gln Asn Cys Ser Gln His Glu Ser Ser Pro Asp Ile Ser His
1025 1030 1035
Phe Glu Arg Ser Lys Gln Val Ser Ser Val Asn Glu Glu Asp Phe
1040 1045 1050
Val Arg Leu Lys Gln Gln Ile Ser Asp His Ile Ser Gln Ser Cys

1055 1060 1065
Gly Ser Gly Gln Met Lys Met Phe Gln Glu Val Ser Ala Ala Asp
1070 1075 1080
Ala Phe Gly Pro Gly Thr Glu Gly Gln Val Glu Arg Phe Glu Thr
1085 1090 1095
Val Gly Met Glu Ala Ala Thr Asp Glu Gly Met Pro Lys Ser Tyr
1100 1105 1110
Leu Pro Gln Thr Val Arg Gln Gly Gly Tyr Met Pro Gln

1115 1120 1125
<210> 99
<211> 1207
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 99
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val
20 25 30

Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr

35 40 45

Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser

50 55 60

Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu

65 70 75 80

Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu

85 90 95

Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser

100 105 110

Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu

115 120 125

Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu

130 135 140

Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser

210 215 220

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu

225 230 235 240

Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu

245 250 255

Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe

260 265 270

Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val

275 280 285
 Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser

 290 295 300
 Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu
 305 310 315 320
 Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
 325 330 335
 Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr
 340 345 350
 Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu

 355 360 365
 Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe
 370 375 380
 Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp
 385 390 395 400
 Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn
 405 410 415
 Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser

 420 425 430
 Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser
 435 440 445
 Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met
 450 455 460
 Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln
 465 470 475 480
 Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn

 485 490 495
 Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr
 500 505 510
 Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg
 515 520 525

Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Ser Gly
530 535 540
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

545 550 555 560
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln Cys Arg Thr Ser Glu Cys Cys Phe
565 570 575
Gln Asp Pro Pro Tyr Pro Asp Ala Asp Ser Gly Ser Ala Ser Gly Pro
580 585 590
Arg Asp Leu Arg Cys Tyr Arg Ile Ser Ser Asp Arg Tyr Glu Cys Ser
595 600 605
Trp Gln Tyr Glu Gly Pro Thr Ala Gly Val Ser His Phe Leu Arg Cys

610 615 620
Cys Leu Ser Ser Gly Arg Cys Cys Tyr Phe Ala Ala Gly Ser Ala Thr
625 630 635 640
Arg Leu Gln Phe Ser Asp Gln Ala Gly Val Ser Val Leu Tyr Thr Val
645 650 655
Thr Leu Trp Val Glu Ser Trp Ala Arg Asn Gln Thr Glu Lys Ser Pro
660 665 670
Glu Val Thr Leu Gln Leu Tyr Asn Ser Val Lys Tyr Glu Pro Pro Leu

675 680 685
Gly Asp Ile Lys Val Ser Lys Leu Ala Gly Gln Leu Arg Met Glu Trp
690 695 700
Glu Thr Pro Asp Asn Gln Val Gly Ala Glu Val Gln Phe Arg His Arg
705 710 715 720
Thr Pro Ser Ser Pro Trp Lys Leu Gly Asp Cys Gly Pro Gln Asp Asp
725 730 735
Asp Thr Glu Ser Cys Leu Cys Pro Leu Glu Met Asn Val Ala Gln Glu

740 745 750
Phe Gln Leu Arg Arg Arg Gln Leu Gly Ser Gln Gly Ser Ser Trp Ser
755 760 765
Lys Trp Ser Ser Pro Val Cys Val Pro Pro Glu Asn Pro Pro Gln Pro

770 775 780
 Gln Val Arg Phe Ser Val Glu Gln Leu Gly Gln Asp Gly Arg Arg Arg
 785 790 795 800
 Leu Thr Leu Lys Glu Gln Pro Thr Gln Leu Glu Leu Pro Glu Gly Cys

 805 810 815
 Gln Gly Leu Ala Pro Gly Thr Glu Val Thr Tyr Arg Leu Gln Leu His
 820 825 830
 Met Leu Ser Cys Pro Cys Lys Ala Lys Ala Thr Arg Thr Leu His Leu
 835 840 845
 Gly Lys Met Pro Tyr Leu Ser Gly Ala Ala Tyr Asn Val Ala Val Ile
 850 855 860
 Ser Ser Asn Gln Phe Gly Pro Gly Leu Asn Gln Thr Trp His Ile Pro

 865 870 875 880
 Ala Asp Thr His Thr Glu Pro Val Ala Leu Asn Ile Ser Val Gly Thr
 885 890 895
 Asn Gly Thr Thr Met Tyr Trp Pro Ala Arg Ala Gln Ser Met Thr Tyr
 900 905 910
 Cys Ile Glu Trp Gln Pro Val Gly Gln Asp Gly Gly Leu Ala Thr Cys
 915 920 925
 Ser Leu Thr Ala Pro Gln Asp Pro Asp Pro Ala Gly Met Ala Thr Tyr

 930 935 940
 Ser Trp Ser Arg Glu Ser Gly Ala Met Gly Gln Glu Lys Cys Tyr Tyr
 945 950 955 960
 Ile Thr Ile Phe Ala Ser Ala His Pro Glu Lys Leu Thr Leu Trp Ser
 965 970 975
 Thr Val Leu Ser Thr Tyr His Phe Gly Gly Asn Ala Ser Ala Ala Gly
 980 985 990
 Thr Pro His His Val Ser Val Lys Asn His Ser Leu Asp Ser Val Ser

 995 1000 1005
 Val Asp Trp Ala Pro Ser Leu Leu Ser Thr Cys Pro Gly Val Leu
 1010 1015 1020

Lys Glu Tyr Val Val Arg Cys Arg Asp Glu Asp Ser Lys Gln Val
 1025 1030 1035
 Ser Glu His Pro Val Gln Pro Thr Glu Thr Gln Val Thr Leu Ser
 1040 1045 1050
 Gly Leu Arg Ala Gly Val Ala Tyr Thr Val Gln Val Arg Ala Asp
 1055 1060 1065
 Thr Ala Trp Leu Arg Gly Val Trp Ser Gln Pro Gln Arg Phe Ser
 1070 1075 1080
 Ile Glu Val Gln Val Ser Asp Trp Leu Ile Phe Phe Ala Ser Leu
 1085 1090 1095
 Gly Ser Phe Leu Ser Ile Leu Leu Val Gly Val Leu Gly Tyr Leu
 1100 1105 1110
 Gly Leu Asn Arg Ala Ala Arg His Leu Cys Pro Pro Leu Pro Thr
 1115 1120 1125
 Pro Cys Ala Ser Ser Ala Ile Glu Phe Pro Gly Gly Lys Glu Thr
 1130 1135 1140
 Trp Gln Trp Ile Asn Pro Val Asp Phe Gln Glu Glu Ala Ser Leu
 1145 1150 1155
 Gln Glu Ala Leu Val Val Glu Met Ser Trp Asp Lys Gly Glu Arg
 1160 1165 1170
 Thr Glu Pro Leu Glu Lys Thr Glu Leu Pro Glu Gly Ala Pro Glu
 1175 1180 1185
 Leu Ala Leu Asp Thr Glu Leu Ser Leu Glu Asp Gly Asp Arg Cys
 1190 1195 1200
 Lys Ala Lys Met
 1205
 <210> 100
 <211> 1407
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 100

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val
20 25 30

Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr
35 40 45

Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser
50 55 60

Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu
65 70 75 80

Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu
85 90 95

Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser
100 105 110

Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu
115 120 125

Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu
130 135 140

Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly
145 150 155 160

Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala
165 170 175

Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys
180 185 190

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu
195 200 205

Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser
210 215 220

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu
225 230 235 240

Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu
245 250 255

Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe
260 265 270

Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val
275 280 285

Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser
290 295 300

Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu
305 310 315 320

Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro
325 330 335

Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr
340 345 350

Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu
355 360 365

Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe
370 375 380

Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp
385 390 395 400

Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn
405 410 415

Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser
420 425 430

Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser
435 440 445

Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met
450 455 460

Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln
465 470 475 480

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

485 490 495
 Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr
 500 505 510
 Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg
 515 520 525

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

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

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

 Ile Tyr Cys Asp Tyr Leu Asp Phe Gly Ile Asn Leu Thr Pro Glu Ser
 725 730 735

Pro Glu Ser Asn Phe Thr Ala Lys Val Thr Ala Val Asn Ser Leu Gly
740 745 750

Ser Ser Ser Ser Leu Pro Ser Thr Phe Thr Phe Leu Asp Ile Val Arg
755 760 765

Pro Leu Pro Pro Trp Asp Ile Arg Ile Lys Phe Gln Lys Ala Ser Val
770 775 780

Ser Arg Cys Thr Leu Tyr Trp Arg Asp Glu Gly Leu Val Leu Leu Asn
785 790 795 800

Arg Leu Arg Tyr Arg Pro Ser Asn Ser Arg Leu Trp Asn Met Val Asn
805 810 815

Val Thr Lys Ala Lys Gly Arg His Asp Leu Leu Asp Leu Lys Pro Phe
820 825 830

Thr Glu Tyr Glu Phe Gln Ile Ser Ser Lys Leu His Leu Tyr Lys Gly
835 840 845

Ser Trp Ser Asp Trp Ser Glu Ser Leu Arg Ala Gln Thr Pro Glu Glu
850 855 860

Glu Pro Thr Gly Met Leu Asp Val Trp Tyr Met Lys Arg His Ile Asp
865 870 875 880

Tyr Ser Arg Gln Gln Ile Ser Leu Phe Trp Lys Asn Leu Ser Val Ser
885 890 895

Glu Ala Arg Gly Lys Ile Leu His Tyr Gln Val Thr Leu Gln Glu Leu
900 905 910

Thr Gly Gly Lys Ala Met Thr Gln Asn Ile Thr Gly His Thr Ser Trp
915 920 925

Thr Thr Val Ile Pro Arg Thr Gly Asn Trp Ala Val Ala Val Ser Ala
930 935 940

Ala Asn Ser Lys Gly Ser Ser Leu Pro Thr Arg Ile Asn Ile Met Asn
945 950 955 960

Leu Cys Glu Ala Gly Leu Leu Ala Pro Arg Gln Val Ser Ala Asn Ser
965 970 975

Glu Gly Met Asp Asn Ile Leu Val Thr Trp Gln Pro Pro Arg Lys Asp

980	985	990
Pro Ser Ala Val Gln Glu Tyr Val	Val Glu Trp Arg Glu	Leu His Pro
995	1000	1005
Gly Gly Asp Thr Gln Val Pro	Leu Asn Trp Leu Arg	Ser Arg Pro
1010	1015	1020
Tyr Asn Val Ser Ala Leu Ile	Ser Glu Asn Ile Lys	Ser Tyr Ile
1025	1030	1035
Cys Tyr Glu Ile Arg Val Tyr	Ala Leu Ser Gly Asp	Gln Gly Gly
1040	1045	1050
Cys Ser Ser Ile Leu Gly Asn	Ser Lys His Lys Ala	Pro Leu Ser
1055	1060	1065
Gly Pro His Ile Asn Ala Ile	Thr Glu Glu Lys Gly	Ser Ile Leu
1070	1075	1080
Ile Ser Trp Asn Ser Ile Pro	Val Gln Glu Gln Met	Gly Cys Leu
1085	1090	1095
Leu His Tyr Arg Ile Tyr Trp	Lys Glu Arg Asp Ser	Asn Ser Gln
1100	1105	1110
Pro Gln Leu Cys Glu Ile Pro	Tyr Arg Val Ser Gln	Asn Ser His
1115	1120	1125
Pro Ile Asn Ser Leu Gln Pro	Arg Val Thr Tyr Val	Leu Trp Met
1130	1135	1140
Thr Ala Leu Thr Ala Ala Gly	Glu Ser Ser His Gly	Asn Glu Arg
1145	1150	1155
Glu Phe Cys Leu Gln Gly Lys	Ala Asn Trp Met Ala	Phe Val Ala
1160	1165	1170
Pro Ser Ile Cys Ile Ala Ile	Ile Met Val Gly Ile	Phe Ser Thr
1175	1180	1185
His Tyr Phe Gln Gln Lys Val	Phe Val Leu Leu Ala	Ala Leu Arg
1190	1195	1200
Pro Gln Trp Cys Ser Arg Glu	Ile Pro Asp Pro Ala	Asn Ser Thr
1205	1210	1215

Cys Ala	Lys Lys Tyr Pro Ile	Ala Glu Glu Lys Thr	Gln Leu Pro
1220	1225	1230	
Leu Asp	Arg Leu Leu Ile Asp	Trp Pro Thr Pro Glu	Asp Pro Glu
1235	1240	1245	
Pro Leu	Val Ile Ser Glu Val	Leu His Gln Val Thr	Pro Val Phe
1250	1255	1260	
Arg His	Pro Pro Cys Ser Asn	Trp Pro Gln Arg Glu	Lys Gly Ile
1265	1270	1275	

Gln Gly	His Gln Ala Ser Glu	Lys Asp Met Met His	Ser Ala Ser
1280	1285	1290	
Ser Pro	Pro Pro Pro Arg Ala	Leu Gln Ala Glu Ser	Arg Gln Leu
1295	1300	1305	
Val Asp	Leu Tyr Lys Val Leu	Glu Ser Arg Gly Ser	Asp Pro Lys
1310	1315	1320	
Pro Glu	Asn Pro Ala Cys Pro	Trp Thr Val Leu Pro	Ala Gly Asp
1325	1330	1335	

Leu Pro	Thr His Asp Gly Tyr	Leu Pro Ser Asn Ile	Asp Asp Leu
1340	1345	1350	
Pro Ser	His Glu Ala Pro Leu	Ala Asp Ser Leu Glu	Glu Leu Glu
1355	1360	1365	
Pro Gln	His Ile Ser Leu Ser	Val Phe Pro Ser Ser	Ser Leu His
1370	1375	1380	
Pro Leu	Thr Phe Ser Cys Gly	Asp Lys Leu Thr Leu	Asp Gln Leu
1385	1390	1395	

Lys Met	Arg Cys Asp Ser Leu	Met Leu
1400	1405	

<210> 101

<211> 976

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro His Lys Cys Asp Ile Thr Leu Gln Glu Ile Ile

20 25 30

Lys Thr Leu Asn Ser Leu Thr Glu Gln Lys Thr Leu Cys Thr Glu Leu

35 40 45

Thr Val Thr Asp Ile Phe Ala Ala Ser Lys Asn Thr Thr Glu Lys Glu

50 55 60

Thr Phe Cys Arg Ala Ala Thr Val Leu Arg Gln Phe Tyr Ser His His

65 70 75 80

Glu Lys Asp Thr Arg Cys Leu Gly Ala Thr Ala Gln Gln Phe His Arg

85 90 95

His Lys Gln Leu Ile Arg Phe Leu Lys Arg Leu Asp Arg Asn Leu Trp

100 105 110

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

115 120 125

Thr Leu Glu Asn Phe Leu Glu Arg Leu Lys Thr Ile Met Arg Glu Lys

130 135 140

Tyr Ser Lys Cys Ser Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln

165 170 175

Met Lys Val Leu Gln Glu Pro Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile

180 185 190

Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu

195 200 205

Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr

210 215 220

Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu

225 230 235 240

Met Asp Asp Val Val Ser Ala Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala
245 250 255

Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val
260 265 270

Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp
275 280 285

Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu
290 295 300

Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro
305 310 315 320

Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg
325 330 335

Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val
340 345 350

Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro
355 360 365

Ser Thr Lys Trp His Asn Ser Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His Leu
370 375 380

Leu Leu Gly Val Ser Val Ser Cys Ile Val Ile Leu Ala Val Cys Leu
385 390 395 400

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

Ile Pro Asn Pro Ala Arg Ser Arg Leu Val Ala Ile Ile Ile Gln Asp
420 425 430

Ala Gln Gly Ser Gln Trp Glu Lys Arg Ser Arg Gly Gln Glu Pro Ala
435 440 445

Lys Cys Pro His Trp Lys Asn Cys Leu Thr Lys Leu Leu Pro Cys Phe
450 455 460

Leu Glu His Asn Met Lys Arg Asp Glu Asp Pro His Lys Ala Ala Lys
465 470 475 480

Glu Met Pro Phe Gln Gly Ser Gly Lys Ser Ala Trp Cys Pro Val Glu

485 490 495
 Ile Ser Lys Thr Val Leu Trp Pro Glu Ser Ile Ser Val Val Arg Cys
 500 505 510
 Val Glu Leu Phe Glu Ala Pro Val Glu Cys Glu Glu Glu Glu Glu Val
 515 520 525
 Glu Glu Glu Lys Gly Ser Phe Cys Ala Ser Pro Glu Ser Ser Arg Asp
 530 535 540
 Asp Phe Gln Glu Gly Arg Glu Gly Ile Val Ala Arg Leu Thr Glu Ser

 545 550 555 560
 Leu Phe Leu Asp Leu Leu Gly Glu Glu Asn Gly Gly Phe Cys Gln Gln
 565 570 575
 Asp Met Gly Glu Ser Cys Leu Leu Pro Pro Ser Gly Ser Thr Ser Ala
 580 585 590
 His Met Pro Trp Asp Glu Phe Pro Ser Ala Gly Pro Lys Glu Ala Pro
 595 600 605
 Pro Trp Gly Lys Glu Gln Pro Leu His Leu Glu Pro Ser Pro Pro Ala

 610 615 620
 Ser Pro Thr Gln Ser Pro Asp Asn Leu Thr Cys Thr Glu Thr Pro Leu
 625 630 635 640
 Val Ile Ala Gly Asn Pro Ala Tyr Arg Ser Phe Ser Asn Ser Leu Ser
 645 650 655
 Gln Ser Pro Cys Pro Arg Glu Leu Gly Pro Asp Pro Leu Leu Ala Arg
 660 665 670
 His Leu Glu Glu Val Glu Pro Glu Met Pro Cys Val Pro Gln Leu Ser

 675 680 685
 Glu Pro Thr Thr Val Pro Gln Pro Glu Pro Glu Thr Trp Glu Gln Ile
 690 695 700
 Leu Arg Arg Asn Val Leu Gln His Gly Ala Ala Ala Ala Pro Val Ser
 705 710 715 720
 Ala Pro Thr Ser Gly Tyr Gln Glu Phe Val His Ala Val Glu Gln Gly
 725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

Glu Lys Cys Gly Phe Gly Ala Ser Ser Gly Glu Glu Gly Tyr Lys Pro

770 775 780

Phe Gln Asp Leu Ile Pro Gly Cys Pro Gly Asp Pro Ala Pro Val Pro

785 790 795 800

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

805 810 815

Gln Ser Ser His Leu Pro Ser Ser Ser Pro Glu His Leu Gly Leu Glu

820 825 830

Pro Gly Glu Lys Val Glu Asp Met Pro Lys Pro Pro Leu Pro Gln Glu

835 840 845

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

850 855 860

Ser Ala Leu Thr Cys His Leu Cys Gly His Leu Lys Gln Cys His Gly

865 870 875 880

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

885 890 895

Cys Cys Cys Gly Asp Arg Ser Ser Pro Pro Thr Thr Pro Leu Arg Ala

900 905 910

Pro Asp Pro Ser Pro Gly Gly Val Pro Leu Glu Ala Ser Leu Cys Pro

915 920 925

Ala Ser Leu Ala Pro Ser Gly Ile Ser Glu Lys Ser Lys Ser Ser Ser

930 935 940

Ser Phe His Pro Ala Pro Gly Asn Ala Gln Ser Ser Ser Gln Thr Pro

945 950 955 960

Lys Ile Val Asn Phe Val Ser Val Gly Pro Thr Tyr Met Arg Val Ser

965 970 975

<210> 102

<211> 523

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 102

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro His Lys Cys Asp Ile Thr Leu Gln Glu Ile Ile

20 25 30

Lys Thr Leu Asn Ser Leu Thr Glu Gln Lys Thr Leu Cys Thr Glu Leu

35 40 45

Thr Val Thr Asp Ile Phe Ala Ala Ser Lys Asn Thr Thr Glu Lys Glu

50 55 60

Thr Phe Cys Arg Ala Ala Thr Val Leu Arg Gln Phe Tyr Ser His His

65 70 75 80

Glu Lys Asp Thr Arg Cys Leu Gly Ala Thr Ala Gln Gln Phe His Arg

85 90 95

His Lys Gln Leu Ile Arg Phe Leu Lys Arg Leu Asp Arg Asn Leu Trp

100 105 110

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

115 120 125

Thr Leu Glu Asn Phe Leu Glu Arg Leu Lys Thr Ile Met Arg Glu Lys

130 135 140

Tyr Ser Lys Cys Ser Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln

165 170 175

Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly Asn Glu Asp Thr Thr Ala

180 185 190

Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp Ser Leu Ser Val Ser Thr

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

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

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

 385 390 395 400
 Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe Ala Leu Glu Ala
 405 410 415
 Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile Ser Leu Leu Cys
 420 425 430
 Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile Pro Thr Leu Lys
 435 440 445

Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly Asn Phe Ser Ala Trp

450

455

460

Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln Pro Asp Tyr Ser

465

470

475

480

Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly Ala Leu

485

490

495

Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp

500

505

510

Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr

515

520

<210> 103

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 103

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1

5

10

15

His Ala Ala Arg Pro His Lys Cys Asp Ile Thr Leu Gln Glu Ile Ile

20

25

30

Lys Thr Leu Asn Ser Leu Thr Glu Gln Lys Thr Leu Cys Thr Glu Leu

35

40

45

Thr Val Thr Asp Ile Phe Ala Ala Ser Lys Asn Thr Thr Glu Lys Glu

50

55

60

Thr Phe Cys Arg Ala Ala Thr Val Leu Arg Gln Phe Tyr Ser His His

65

70

75

80

Glu Lys Asp Thr Arg Cys Leu Gly Ala Thr Ala Gln Gln Phe His Arg

85

90

95

His Lys Gln Leu Ile Arg Phe Leu Lys Arg Leu Asp Arg Asn Leu Trp

100

105

110

Gly Leu Ala Gly Leu Asn Ser Cys Pro Val Lys Glu Ala Asn Gln Ser
115 120 125

Thr Leu Glu Asn Phe Leu Glu Arg Leu Lys Thr Ile Met Arg Glu Lys
130 135 140

Tyr Ser Lys Cys Ser Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln
165 170 175

Gly Gly Gly Gly Ala Ala Pro Thr Glu Thr Gln Pro Pro Val Thr Asn
180 185 190

Leu Ser Val Ser Val Glu Asn Leu Cys Thr Val Ile Trp Thr Trp Asn
195 200 205

Pro Pro Glu Gly Ala Ser Ser Asn Cys Ser Leu Trp Tyr Phe Ser His
210 215 220

Phe Gly Asp Lys Gln Asp Lys Lys Ile Ala Pro Glu Thr Arg Arg Ser
225 230 235 240

Ile Glu Val Pro Leu Asn Glu Arg Ile Cys Leu Gln Val Gly Ser Gln
245 250 255

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

Ile Ser Pro Pro Glu Gly Asp Pro Glu Ser Ala Val Thr Glu Leu Gln
275 280 285

Cys Ile Trp His Asn Leu Ser Tyr Met Lys Cys Ser Trp Leu Pro Gly
290 295 300

Arg Asn Thr Ser Pro Asp Thr Asn Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp His Arg
305 310 315 320

Ser Leu Glu Lys Ile His Gln Cys Glu Asn Ile Phe Arg Glu Gly Gln
325 330 335

Tyr Phe Gly Cys Ser Phe Asp Leu Thr Lys Val Lys Asp Ser Ser Phe
340 345 350

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

355 360 365
 Lys Pro Ser Phe Asn Ile Val Pro Leu Thr Ser Arg Val Lys Pro Asp
 370 375 380
 Pro Pro His Ile Lys Asn Leu Ser Phe His Asn Asp Asp Leu Tyr Val
 385 390 395 400
 Gln Trp Glu Asn Pro Gln Asn Phe Ile Ser Arg Cys Leu Phe Tyr Glu
 405 410 415
 Val Glu Val Asn Asn Ser Gln Thr Glu Thr His Asn Val Phe Tyr Val
 420 425 430

 Gln Glu Ala Lys Cys Glu Asn Pro Glu Phe Glu Arg Asn Val Glu Asn
 435 440 445
 Thr Ser Cys Phe Met Val Pro Gly Val Leu Pro Asp Thr Leu Asn Thr
 450 455 460
 Val Arg Ile Arg Val Lys Thr Asn Lys Leu Cys Tyr Glu Asp Asp Lys
 465 470 475 480
 Leu Trp Ser Asn Trp Ser Gln Glu Met Ser Ile Gly Lys Lys Arg Asn
 485 490 495

 Ser Thr Leu Tyr Ile Thr Met Leu Leu Ile Val Pro Val Ile Val Ala
 500 505 510
 Gly Ala Ile Ile Val Leu Leu Leu Tyr Leu Lys Arg Leu Lys Ile Ile
 515 520 525
 Ile Phe Pro Pro Ile Pro Asp Pro Gly Lys Ile Phe Lys Glu Met Phe
 530 535 540
 Gly Asp Gln Asn Asp Asp Thr Leu His Trp Lys Lys Tyr Asp Ile Tyr
 545 550 555 560

 Glu Lys Gln Thr Lys Glu Glu Thr Asp Ser Val Val Leu Ile Glu Asn
 565 570 575
 Leu Lys Lys Ala Ser Gln
 580
 <210> 104
 <211> 981

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 104

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asn Thr Thr Glu Lys Glu Thr Phe Cys Arg Ala

20 25 30

Ala Thr Val Leu Arg Gln Phe Tyr Ser His His Glu Lys Asp Thr Arg

35 40 45

Cys Leu Gly Ala Thr Ala Gln Gln Phe His Arg His Lys Gln Leu Ile

50 55 60

Arg Phe Leu Lys Arg Leu Asp Arg Asn Leu Trp Gly Leu Ala Gly Leu

65 70 75 80

Asn Ser Cys Pro Val Lys Glu Ala Asn Gln Ser Thr Leu Glu Asn Phe

85 90 95

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

100 105 110

Ser Gly Gly Asn Gly Gly His Lys Cys Asp Ile Thr Leu Gln Glu Ile

115 120 125

Ile Lys Thr Leu Asn Ser Leu Thr Glu Gln Lys Thr Leu Cys Thr Glu

130 135 140

Leu Thr Val Thr Asp Ile Phe Ala Ala Ser Lys Ser Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

Gly Gly Ser Leu Gln Met Lys Val Leu Gln Glu Pro Thr Cys Val Ser

180 185 190

Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met Asn Gly Pro Thr

195 200 205

Asn Cys Ser Thr Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu Val Phe Leu Leu

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Ala Asp Asn Tyr Thr

245 250 255

Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys Gly Ser Phe Lys

260 265 270

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

275 280 285

Thr Asn Val Ser Asp Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser Asn Pro Tyr Pro

290 295 300

Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala Val Asn Ile Trp

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr Asn Thr Thr Trp

355 360 365

Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp His Asn Ser Tyr Arg Glu Pro

370 375 380

Phe Glu Gln His Leu Leu Leu Gly Val Ser Val Ser Cys Ile Val Ile

385 390 395 400

Leu Ala Val Cys Leu Leu Cys Tyr Val Ser Ile Thr Lys Ile Lys Lys

405 410 415

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

420 425 430

Ile Ile Ile Gln Asp Ala Gln Gly Ser Gln Trp Glu Lys Arg Ser Arg

435 440 445

Gly Gln Glu Pro Ala Lys Cys Pro His Trp Lys Asn Cys Leu Thr Lys

450 455 460
 Leu Leu Pro Cys Phe Leu Glu His Asn Met Lys Arg Asp Glu Asp Pro

 465 470 475 480
 His Lys Ala Ala Lys Glu Met Pro Phe Gln Gly Ser Gly Lys Ser Ala

 485 490 495
 Trp Cys Pro Val Glu Ile Ser Lys Thr Val Leu Trp Pro Glu Ser Ile

 500 505 510
 Ser Val Val Arg Cys Val Glu Leu Phe Glu Ala Pro Val Glu Cys Glu

 515 520 525
 Glu Glu Glu Glu Val Glu Glu Glu Lys Gly Ser Phe Cys Ala Ser Pro

 530 535 540
 Glu Ser Ser Arg Asp Asp Phe Gln Glu Gly Arg Glu Gly Ile Val Ala
 545 550 555 560
 Arg Leu Thr Glu Ser Leu Phe Leu Asp Leu Leu Gly Glu Glu Asn Gly

 565 570 575
 Gly Phe Cys Gln Gln Asp Met Gly Glu Ser Cys Leu Leu Pro Pro Ser

 580 585 590
 Gly Ser Thr Ser Ala His Met Pro Trp Asp Glu Phe Pro Ser Ala Gly

 595 600 605
 Pro Lys Glu Ala Pro Pro Trp Gly Lys Glu Gln Pro Leu His Leu Glu

 610 615 620
 Pro Ser Pro Pro Ala Ser Pro Thr Gln Ser Pro Asp Asn Leu Thr Cys
 625 630 635 640
 Thr Glu Thr Pro Leu Val Ile Ala Gly Asn Pro Ala Tyr Arg Ser Phe

 645 650 655
 Ser Asn Ser Leu Ser Gln Ser Pro Cys Pro Arg Glu Leu Gly Pro Asp

 660 665 670
 Pro Leu Leu Ala Arg His Leu Glu Glu Val Glu Pro Glu Met Pro Cys

 675 680 685
 Val Pro Gln Leu Ser Glu Pro Thr Thr Val Pro Gln Pro Glu Pro Glu

 690 695 700

Thr Trp Glu Gln Ile Leu Arg Arg Asn Val Leu Gln His Gly Ala Ala
705 710 715 720
Ala Ala Pro Val Ser Ala Pro Thr Ser Gly Tyr Gln Glu Phe Val His
725 730 735
Ala Val Glu Gln Gly Gly Thr Gln Ala Ser Ala Val Val Gly Leu Gly
740 745 750
Pro Pro Gly Glu Ala Gly Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala Ser
755 760 765
Ser Ala Val Ser Pro Glu Lys Cys Gly Phe Gly Ala Ser Ser Gly Glu
770 775 780
Glu Gly Tyr Lys Pro Phe Gln Asp Leu Ile Pro Gly Cys Pro Gly Asp
785 790 795 800
Pro Ala Pro Val Pro Val Pro Leu Phe Thr Phe Gly Leu Asp Arg Glu
805 810 815
Pro Pro Arg Ser Pro Gln Ser Ser His Leu Pro Ser Ser Ser Pro Glu
820 825 830
His Leu Gly Leu Glu Pro Gly Glu Lys Val Glu Asp Met Pro Lys Pro
835 840 845
Pro Leu Pro Gln Glu Gln Ala Thr Asp Pro Leu Val Asp Ser Leu Gly
850 855 860
Ser Gly Ile Val Tyr Ser Ala Leu Thr Cys His Leu Cys Gly His Leu
865 870 875 880
Lys Gln Cys His Gly Gln Glu Asp Gly Gly Gln Thr Pro Val Met Ala
885 890 895
Ser Pro Cys Cys Gly Cys Cys Cys Gly Asp Arg Ser Ser Pro Pro Thr
900 905 910
Thr Pro Leu Arg Ala Pro Asp Pro Ser Pro Gly Gly Val Pro Leu Glu
915 920 925
Ala Ser Leu Cys Pro Ala Ser Leu Ala Pro Ser Gly Ile Ser Glu Lys
930 935 940
Ser Lys Ser Ser Ser Ser Phe His Pro Ala Pro Gly Asn Ala Gln Ser

945 950 955 960
 Ser Ser Gln Thr Pro Lys Ile Val Asn Phe Val Ser Val Gly Pro Thr
 965 970 975
 Tyr Met Arg Val Ser
 980

 <210
 > 105
 <211> 528
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 105
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Asn Thr Thr Glu Lys Glu Thr Phe Cys Arg Ala
 20 25 30
 Ala Thr Val Leu Arg Gln Phe Tyr Ser His His Glu Lys Asp Thr Arg
 35 40 45

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

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Ser Leu Gln Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly Asn
180 185 190

Glu Asp Thr Thr Ala Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp Ser
195 200 205

Leu Ser Val Ser Thr Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val Phe
210 215 220

Asn Val Glu Tyr Met Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro Gln
225 230 235 240

Pro Thr Asn Leu Thr Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn Asp
245 250 255

Lys Val Gln Lys Cys Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr Ser
260 265 270

Gly Cys Gln Leu Gln Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe Val
275 280 285

Val Gln Leu Gln Asp Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln Met
290 295 300

Leu Lys Leu Gln Asn Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu Thr
305 310 315 320

Leu His Lys Leu Ser Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn Arg
325 330 335

Phe Leu Asn His Cys Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp Trp
340 345 350

Asp His Ser Trp Thr Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe Ser
355 360 365

Leu Pro Ser Val Asp Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg Ser
370 375 380

Arg Phe Asn Pro Leu Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp Ser
385 390 395 400

His Pro Ile His Trp Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu

405 410 415
Phe Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile
420 425 430

Ile Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg
435 440 445

Ile Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly
450 455 460

Asn Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu
465 470 475 480

Gln Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro
485 490 495

Lys Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln
500 505 510

His Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr
515 520 525

<210> 106

<211> 587

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Asn Thr Thr Glu Lys Glu Thr Phe Cys Arg Ala
20 25 30

Ala Thr Val Leu Arg Gln Phe Tyr Ser His His Glu Lys Asp Thr Arg
35 40 45

Cys Leu Gly Ala Thr Ala Gln Gln Phe His Arg His Lys Gln Leu Ile
50 55 60

Arg Phe Leu Lys Arg Leu Asp Arg Asn Leu Trp Gly Leu Ala Gly Leu

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

Tyr Tyr Trp His Arg Ser Leu Glu Lys Ile His Gln Cys Glu Asn Ile
325 330 335

Phe Arg Glu Gly Gln Tyr Phe Gly Cys Ser Phe Asp Leu Thr Lys Val
340 345 350

Lys Asp Ser Ser Phe Glu Gln His Ser Val Gln Ile Met Val Lys Asp
355 360 365

Asn Ala Gly Lys Ile Lys Pro Ser Phe Asn Ile Val Pro Leu Thr Ser
370 375 380

Arg Val Lys Pro Asp Pro Pro His Ile Lys Asn Leu Ser Phe His Asn
385 390 395 400

Asp Asp Leu Tyr Val Gln Trp Glu Asn Pro Gln Asn Phe Ile Ser Arg
405 410 415

Cys Leu Phe Tyr Glu Val Glu Val Asn Asn Ser Gln Thr Glu Thr His
420 425 430

Asn Val Phe Tyr Val Gln Glu Ala Lys Cys Glu Asn Pro Glu Phe Glu
435 440 445

Arg Asn Val Glu Asn Thr Ser Cys Phe Met Val Pro Gly Val Leu Pro
450 455 460

Asp Thr Leu Asn Thr Val Arg Ile Arg Val Lys Thr Asn Lys Leu Cys
465 470 475 480

Tyr Glu Asp Asp Lys Leu Trp Ser Asn Trp Ser Gln Glu Met Ser Ile
485 490 495

Gly Lys Lys Arg Asn Ser Thr Leu Tyr Ile Thr Met Leu Leu Ile Val
500 505 510

Pro Val Ile Val Ala Gly Ala Ile Ile Val Leu Leu Leu Tyr Leu Lys
515 520 525

Arg Leu Lys Ile Ile Ile Phe Pro Pro Ile Pro Asp Pro Gly Lys Ile
530 535 540

Phe Lys Glu Met Phe Gly Asp Gln Asn Asp Asp Thr Leu His Trp Lys
545 550 555 560

Lys Tyr Asp Ile Tyr Glu Lys Gln Thr Lys Glu Glu Thr Asp Ser Val

565 570 575

Val Leu Ile Glu Asn Leu Lys Lys Ala Ser Gln

580 585

<210> 107

<211> 764

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 107

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser

20 25 30

Cys Thr His Phe Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg

35 40 45

Asp Ala Phe Ser Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu

50 55 60

Asp Asn Leu Leu Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr

65 70 75 80

Leu Gly Cys Gln Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu

85 90 95

Val Met Pro Gln Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val

100 105 110

Asn Ser Leu Gly Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg

115 120 125

Cys His Arg Phe Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln

130 135 140

Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala

145 150 155 160

Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr

165 170 175
 Met Lys Ile Arg Asn Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 180 185 190
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln His
 195 200 205
 Gly Thr Glu Leu Pro Ser Pro Pro Ser Val Trp Phe Glu Ala Glu Phe
 210 215 220
 Phe His His Ile Leu His Trp Thr Pro Ile Pro Asn Gln Ser Glu Ser
 225 230 235 240

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

 Ser Val Asp Glu Val Thr Leu Thr Val Gly Ser Val Asn Leu Glu Ile
 305 310 315 320
 His Asn Gly Phe Ile Leu Gly Lys Ile Gln Leu Pro Arg Pro Lys Met
 325 330 335
 Ala Pro Ala Asn Asp Thr Tyr Glu Ser Ile Phe Ser His Phe Arg Glu
 340 345 350
 Tyr Glu Ile Ala Ile Arg Lys Val Pro Gly Asn Phe Thr Phe Thr His
 355 360 365

 Lys Lys Val Lys His Glu Asn Phe Ser Leu Leu Thr Ser Gly Glu Val
 370 375 380
 Gly Glu Phe Cys Val Gln Val Lys Pro Ser Val Ala Ser Arg Ser Asn
 385 390 395 400
 Lys Gly Met Trp Ser Lys Glu Glu Cys Ile Ser Leu Thr Arg Gln Tyr
 405 410 415

Phe Thr Val Thr Asn Val Ile Ile Phe Phe Ala Phe Val Leu Leu Leu
420 425 430

Ser Gly Ala Leu Ala Tyr Cys Leu Ala Leu Gln Leu Tyr Val Arg Arg
435 440 445

Arg Lys Lys Leu Pro Ser Val Leu Leu Phe Lys Lys Pro Ser Pro Phe
450 455 460

Ile Phe Ile Ser Gln Arg Pro Ser Pro Glu Thr Gln Asp Thr Ile His
465 470 475 480

Pro Leu Asp Glu Glu Ala Phe Leu Lys Val Ser Pro Glu Leu Lys Asn
485 490 495

Leu Asp Leu His Gly Ser Thr Asp Ser Gly Phe Gly Ser Thr Lys Pro
500 505 510

Ser Leu Gln Thr Glu Glu Pro Gln Phe Leu Leu Pro Asp Pro His Pro
515 520 525

Gln Ala Asp Arg Thr Leu Gly Asn Arg Glu Pro Pro Val Leu Gly Asp
530 535 540

Ser Cys Ser Ser Gly Ser Ser Asn Ser Thr Asp Ser Gly Ile Cys Leu
545 550 555 560

Gln Glu Pro Ser Leu Ser Pro Ser Thr Gly Pro Thr Trp Glu Gln Gln
565 570 575

Val Gly Ser Asn Ser Arg Gly Gln Asp Asp Ser Gly Ile Asp Leu Val
580 585 590

Gln Asn Ser Glu Gly Arg Ala Gly Asp Thr Gln Gly Gly Ser Ala Leu
595 600 605

Gly His His Ser Pro Pro Glu Pro Glu Val Pro Gly Glu Glu Asp Pro
610 615 620

Ala Ala Val Ala Phe Gln Gly Tyr Leu Arg Gln Thr Arg Cys Ala Glu
625 630 635 640

Glu Lys Ala Thr Lys Thr Gly Cys Leu Glu Glu Glu Ser Pro Leu Thr
645 650 655

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

660 665 670
 Leu His Pro Pro Ala Leu Ala Lys Gly Tyr Leu Lys Gln Asp Pro Leu
 675 680 685

 Glu Met Thr Leu Ala Ser Ser Gly Ala Pro Thr Gly Gln Trp Asn Gln
 690 695 700
 Pro Thr Glu Glu Trp Ser Leu Leu Ala Leu Ser Ser Cys Ser Asp Leu
 705 710 715 720
 Gly Ile Ser Asp Trp Ser Phe Ala His Asp Leu Ala Pro Leu Gly Cys
 725 730 735
 Val Ala Ala Pro Gly Gly Leu Leu Gly Ser Phe Asn Ser Asp Leu Val
 740 745 750

Thr Leu Pro Leu Ile Ser Ser Leu Gln Ser Ser Glu
 755 760

<210> 108

<211> 513

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser
 20 25 30

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

85

90

95

Val Met Pro Gln Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val

100

105

110

Asn Ser Leu Gly Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg

115

120

125

Cys His Arg Phe Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln

130

135

140

Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala

145

150

155

160

Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr

165

170

175

Met Lys Ile Arg Asn Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

180

185

190

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln Met

195

200

205

Val Pro Pro Pro Glu Asn Val Arg Met Asn Ser Val Asn Phe Lys Asn

210

215

220

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

225

230

235

240

Thr Ala Gln Tyr Leu Ser Tyr Arg Ile Phe Gln Asp Lys Cys Met Asn

245

250

255

Thr Thr Leu Thr Glu Cys Asp Phe Ser Ser Leu Ser Lys Tyr Gly Asp

260

265

270

His Thr Leu Arg Val Arg Ala Glu Phe Ala Asp Glu His Ser Asp Trp

275

280

285

Val Asn Ile Thr Phe Cys Pro Val Asp Asp Thr Ile Ile Gly Pro Pro

290

295

300

Gly Met Gln Val Glu Val Leu Ala Asp Ser Leu His Met Arg Phe Leu

305

310

315

320

Ala Pro Lys Ile Glu Asn Glu Tyr Glu Thr Trp Thr Met Lys Asn Val

325

330

335

Tyr Asn Ser Trp Thr Tyr Asn Val Gln Tyr Trp Lys Asn Gly Thr Asp
340 345 350

Glu Lys Phe Gln Ile Thr Pro Gln Tyr Asp Phe Glu Val Leu Arg Asn
355 360 365

Leu Glu Pro Trp Thr Thr Tyr Cys Val Gln Val Arg Gly Phe Leu Pro
370 375 380

Asp Arg Asn Lys Ala Gly Glu Trp Ser Glu Pro Val Cys Glu Gln Thr
385 390 395 400

Thr His Asp Glu Thr Val Pro Ser Trp Met Val Ala Val Ile Leu Met
405 410 415

Ala Ser Val Phe Met Val Cys Leu Ala Leu Leu Gly Cys Phe Ala Leu
420 425 430

Leu Trp Cys Val Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Ala Phe Ser Pro Arg Asn
435 440 445

Ser Leu Pro Gln His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His Pro His His Asn
450 455 460

Thr Leu Leu Phe Phe Ser Phe Pro Leu Ser Asp Glu Asn Asp Val Phe
465 470 475 480

Asp Lys Leu Ser Val Ile Ala Glu Asp Ser Glu Ser Gly Lys Gln Asn
485 490 495

Pro Gly Asp Ser Cys Ser Leu Gly Thr Pro Pro Gly Gln Gly Pro Gln
500 505 510

Ser

<210> 109

<211> 770

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 109

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

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

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

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

Gly Ile Glu Ser Trp Asn Ser Ile Ser Asn Cys Ser Gln Thr Leu Ser
260 265 270

Tyr Asp Leu Thr Ala Val Thr Leu Asp Leu Tyr His Ser Asn Gly Tyr
275 280 285

Arg Ala Arg Val Arg Ala Val Asp Gly Ser Arg His Ser Asn Trp Thr
290 295 300

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

Ser Val Asn Leu Glu Ile His Asn Gly Phe Ile Leu Gly Lys Ile Gln
325 330 335

Leu Pro Arg Pro Lys Met Ala Pro Ala Asn Asp Thr Tyr Glu Ser Ile
340 345 350

Phe Ser His Phe Arg Glu Tyr Glu Ile Ala Ile Arg Lys Val Pro Gly
355 360 365

Asn Phe Thr Phe Thr His Lys Lys Val Lys His Glu Asn Phe Ser Leu
370 375 380

Leu Thr Ser Gly Glu Val Gly Glu Phe Cys Val Gln Val Lys Pro Ser
385 390 395 400

Val Ala Ser Arg Ser Asn Lys Gly Met Trp Ser Lys Glu Glu Cys Ile
405 410 415

Ser Leu Thr Arg Gln Tyr Phe Thr Val Thr Asn Val Ile Ile Phe Phe
420 425 430

Ala Phe Val Leu Leu Leu Ser Gly Ala Leu Ala Tyr Cys Leu Ala Leu
435 440 445

Gln Leu Tyr Val Arg Arg Arg Lys Lys Leu Pro Ser Val Leu Leu Phe
450 455 460

Lys Lys Pro Ser Pro Phe Ile Phe Ile Ser Gln Arg Pro Ser Pro Glu
465 470 475 480

Thr Gln Asp Thr Ile His Pro Leu Asp Glu Glu Ala Phe Leu Lys Val
485 490 495

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

500 505 510
 Phe Gly Ser Thr Lys Pro Ser Leu Gln Thr Glu Glu Pro Gln Phe Leu
 515 520 525

 Leu Pro Asp Pro His Pro Gln Ala Asp Arg Thr Leu Gly Asn Arg Glu
 530 535 540
 Pro Pro Val Leu Gly Asp Ser Cys Ser Ser Gly Ser Ser Asn Ser Thr
 545 550 555 560
 Asp Ser Gly Ile Cys Leu Gln Glu Pro Ser Leu Ser Pro Ser Thr Gly
 565 570 575
 Pro Thr Trp Glu Gln Gln Val Gly Ser Asn Ser Arg Gly Gln Asp Asp
 580 585 590

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

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

 Ser Ser Cys Ser Asp Leu Gly Ile Ser Asp Trp Ser Phe Ala His Asp
 725 730 735
 Leu Ala Pro Leu Gly Cys Val Ala Ala Pro Gly Gly Leu Leu Gly Ser
 740 745 750

Phe Asn Ser Asp Leu Val Thr Leu Pro Leu Ile Ser Ser Leu Gln Ser
755 760 765

Ser Glu
770

<210> 110

<211> 519

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 110

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser
20 25 30

Cys Thr His Phe Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg
35 40 45

Asp Ala Phe Ser Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu
50 55 60

Asp Asn Leu Leu Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr
65 70 75 80

Leu Gly Cys Gln Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu
85 90 95

Val Met Pro Gln Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val
100 105 110

Asn Ser Leu Gly Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg
115 120 125

Cys His Arg Phe Leu Pro Cys Glu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Lys
130 135 140

Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu
145 150 155 160

Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr

165 170 175
 Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn Ser Gly Gly Gly Ser
 180 185 190
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 195 200 205
 Gly Gly Ser Leu Gln Met Val Pro Pro Pro Glu Asn Val Arg Met Asn
 210 215 220
 Ser Val Asn Phe Lys Asn Ile Leu Gln Trp Glu Ser Pro Ala Phe Ala
 225 230 235 240
 Lys Gly Asn Leu Thr Phe Thr Ala Gln Tyr Leu Ser Tyr Arg Ile Phe
 245 250 255
 Gln Asp Lys Cys Met Asn Thr Thr Leu Thr Glu Cys Asp Phe Ser Ser
 260 265 270
 Leu Ser Lys Tyr Gly Asp His Thr Leu Arg Val Arg Ala Glu Phe Ala
 275 280 285
 Asp Glu His Ser Asp Trp Val Asn Ile Thr Phe Cys Pro Val Asp Asp
 290 295 300
 Thr Ile Ile Gly Pro Pro Gly Met Gln Val Glu Val Leu Ala Asp Ser
 305 310 315 320
 Leu His Met Arg Phe Leu Ala Pro Lys Ile Glu Asn Glu Tyr Glu Thr
 325 330 335
 Trp Thr Met Lys Asn Val Tyr Asn Ser Trp Thr Tyr Asn Val Gln Tyr
 340 345 350
 Trp Lys Asn Gly Thr Asp Glu Lys Phe Gln Ile Thr Pro Gln Tyr Asp
 355 360 365
 Phe Glu Val Leu Arg Asn Leu Glu Pro Trp Thr Thr Tyr Cys Val Gln
 370 375 380
 Val Arg Gly Phe Leu Pro Asp Arg Asn Lys Ala Gly Glu Trp Ser Glu
 385 390 395 400
 Pro Val Cys Glu Gln Thr Thr His Asp Glu Thr Val Pro Ser Trp Met
 405 410 415

Val Ala Val Ile Leu Met Ala Ser Val Phe Met Val Cys Leu Ala Leu

420 425 430

Leu Gly Cys Phe Ala Leu Leu Trp Cys Val Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr

435 440 445

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

450 455 460

Gly His Pro His His Asn Thr Leu Leu Phe Phe Ser Phe Pro Leu Ser

465 470 475 480

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

485 490 495

Glu Ser Gly Lys Gln Asn Pro Gly Asp Ser Cys Ser Leu Gly Thr Pro

500 505 510

Pro Gly Gln Gly Pro Gln Ser

515

<210> 111

<211> 779

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 111

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala Leu Ser Glu Met

20 25 30

Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala Glu Asn Gln Asp

35 40 45

Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu Asn Leu Lys Thr

50 55 60

Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu Pro Cys Glu Asn

65 70 75 80

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

85 90 95
Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn

100 105 110
Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn Gly Gly Gly Gly

115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Pro Gly Gln Gly

130 135 140
Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro Gly Asn Leu Pro Asn

145 150 155 160
Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg Val Lys Thr Phe Phe

165 170 175
Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu Lys Glu Ser Leu Leu

180 185 190
Glu Asp Phe Lys Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

195 200 205
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln His Gly

210 215 220
Thr Glu Leu Pro Ser Pro Pro Ser Val Trp Phe Glu Ala Glu Phe Phe

225 230 235 240
His His Ile Leu His Trp Thr Pro Ile Pro Asn Gln Ser Glu Ser Thr

245 250 255
Cys Tyr Glu Val Ala Leu Leu Arg Tyr Gly Ile Glu Ser Trp Asn Ser

260 265 270
Ile Ser Asn Cys Ser Gln Thr Leu Ser Tyr Asp Leu Thr Ala Val Thr

275 280 285
Leu Asp Leu Tyr His Ser Asn Gly Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Val

290 295 300
Asp Gly Ser Arg His Ser Asn Trp Thr Val Thr Asn Thr Arg Phe Ser

305 310 315 320
Val Asp Glu Val Thr Leu Thr Val Gly Ser Val Asn Leu Glu Ile His

325 330 335

Asn Gly Phe Ile Leu Gly Lys Ile Gln Leu Pro Arg Pro Lys Met Ala
 340 345 350
 Pro Ala Asn Asp Thr Tyr Glu Ser Ile Phe Ser His Phe Arg Glu Tyr
 355 360 365
 Glu Ile Ala Ile Arg Lys Val Pro Gly Asn Phe Thr Phe Thr His Lys
 370 375 380
 Lys Val Lys His Glu Asn Phe Ser Leu Leu Thr Ser Gly Glu Val Gly
 385 390 395 400
 Glu Phe Cys Val Gln Val Lys Pro Ser Val Ala Ser Arg Ser Asn Lys
 405 410 415
 Gly Met Trp Ser Lys Glu Glu Cys Ile Ser Leu Thr Arg Gln Tyr Phe
 420 425 430
 Thr Val Thr Asn Val Ile Ile Phe Phe Ala Phe Val Leu Leu Leu Ser
 435 440 445
 Gly Ala Leu Ala Tyr Cys Leu Ala Leu Gln Leu Tyr Val Arg Arg Arg
 450 455 460
 Lys Lys Leu Pro Ser Val Leu Leu Phe Lys Lys Pro Ser Pro Phe Ile
 465 470 475 480
 Phe Ile Ser Gln Arg Pro Ser Pro Glu Thr Gln Asp Thr Ile His Pro
 485 490 495
 Leu Asp Glu Glu Ala Phe Leu Lys Val Ser Pro Glu Leu Lys Asn Leu
 500 505 510
 Asp Leu His Gly Ser Thr Asp Ser Gly Phe Gly Ser Thr Lys Pro Ser
 515 520 525
 Leu Gln Thr Glu Glu Pro Gln Phe Leu Leu Pro Asp Pro His Pro Gln
 530 535 540
 Ala Asp Arg Thr Leu Gly Asn Arg Glu Pro Pro Val Leu Gly Asp Ser
 545 550 555 560
 Cys Ser Ser Gly Ser Ser Asn Ser Thr Asp Ser Gly Ile Cys Leu Gln
 565 570 575
 Glu Pro Ser Leu Ser Pro Ser Thr Gly Pro Thr Trp Glu Gln Gln Val

580 585 590
Gly Ser Asn Ser Arg Gly Gln Asp Asp Ser Gly Ile Asp Leu Val Gln

595 600 605
Asn Ser Glu Gly Arg Ala Gly Asp Thr Gln Gly Gly Ser Ala Leu Gly

610 615 620
His His Ser Pro Pro Glu Pro Glu Val Pro Gly Glu Glu Asp Pro Ala

625 630 635 640
Ala Val Ala Phe Gln Gly Tyr Leu Arg Gln Thr Arg Cys Ala Glu Glu

645 650 655
Lys Ala Thr Lys Thr Gly Cys Leu Glu Glu Glu Ser Pro Leu Thr Asp

660 665 670
Gly Leu Gly Pro Lys Phe Gly Arg Cys Leu Val Asp Glu Ala Gly Leu

675 680 685
His Pro Pro Ala Leu Ala Lys Gly Tyr Leu Lys Gln Asp Pro Leu Glu

690 695 700
Met Thr Leu Ala Ser Ser Gly Ala Pro Thr Gly Gln Trp Asn Gln Pro

705 710 715 720
Thr Glu Glu Trp Ser Leu Leu Ala Leu Ser Ser Cys Ser Asp Leu Gly

725 730 735
Ile Ser Asp Trp Ser Phe Ala His Asp Leu Ala Pro Leu Gly Cys Val

740 745 750
Ala Ala Pro Gly Gly Leu Leu Gly Ser Phe Asn Ser Asp Leu Val Thr

755 760 765
Leu Pro Leu Ile Ser Ser Leu Gln Ser Ser Glu

770 775

<210> 112

<211> 528

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

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

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

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

245 250 255
 Ala Gln Tyr Leu Ser Tyr Arg Ile Phe Gln Asp Lys Cys Met Asn Thr

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

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

 385 390 395 400
 Arg Asn Lys Ala Gly Glu Trp Ser Glu Pro Val Cys Glu Gln Thr Thr
 405 410 415
 His Asp Glu Thr Val Pro Ser Trp Met Val Ala Val Ile Leu Met Ala
 420 425 430
 Ser Val Phe Met Val Cys Leu Ala Leu Leu Gly Cys Phe Ala Leu Leu
 435 440 445
 Trp Cys Val Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Ala Phe Ser Pro Arg Asn Ser

 450 455 460
 Leu Pro Gln His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His Pro His His Asn Thr
 465 470 475 480
 Leu Leu Phe Phe Ser Phe Pro Leu Ser Asp Glu Asn Asp Val Phe Asp
 485 490 495

Lys Leu Ser Val Ile Ala Glu Asp Ser Glu Ser Gly Lys Gln Asn Pro
500 505 510
Gly Asp Ser Cys Ser Leu Gly Thr Pro Pro Gly Gln Gly Pro Gln Ser
515 520 525
<210> 113
<211> 939
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 113
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser
20 25 30
Cys Thr His Phe Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg
35 40 45
Asp Ala Phe Ser Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu
50 55 60
Asp Asn Leu Leu Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr
65 70 75 80
Leu Gly Cys Gln Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu
85 90 95
Val Met Pro Gln Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val
100 105 110
Asn Ser Leu Gly Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg
115 120 125
Cys His Arg Phe Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln
130 135 140
Val Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala
145 150 155 160

Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr

165 170 175

Met Lys Ile Arg Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

180 185 190

Gly Gly Gly Ser Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys

195 200 205

Thr His Phe Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp

210 215 220

Ala Phe Ser Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp

225 230 235 240

Asn Leu Leu Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu

245 250 255

Gly Cys Gln Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val

260 265 270

Met Pro Gln Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn

275 280 285

Ser Leu Gly Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys

290 295 300

His Arg Phe Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met

340 345 350

Lys Ile Arg Asn Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

355 360 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln His Gly

370 375 380

Thr Glu Leu Pro Ser Pro Pro Ser Val Trp Phe Glu Ala Glu Phe Phe

385 390 395 400

His His Ile Leu His Trp Thr Pro Ile Pro Asn Gln Ser Glu Ser Thr

405 410 415
Cys Tyr Glu Val Ala Leu Leu Arg Tyr Gly Ile Glu Ser Trp Asn Ser

420 425 430
Ile Ser Asn Cys Ser Gln Thr Leu Ser Tyr Asp Leu Thr Ala Val Thr

435 440 445
Leu Asp Leu Tyr His Ser Asn Gly Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Val

450 455 460
Asp Gly Ser Arg His Ser Asn Trp Thr Val Thr Asn Thr Arg Phe Ser

465 470 475 480
Val Asp Glu Val Thr Leu Thr Val Gly Ser Val Asn Leu Glu Ile His

485 490 495
Asn Gly Phe Ile Leu Gly Lys Ile Gln Leu Pro Arg Pro Lys Met Ala

500 505 510
Pro Ala Asn Asp Thr Tyr Glu Ser Ile Phe Ser His Phe Arg Glu Tyr

515 520 525
Glu Ile Ala Ile Arg Lys Val Pro Gly Asn Phe Thr Phe Thr His Lys

530 535 540
Lys Val Lys His Glu Asn Phe Ser Leu Leu Thr Ser Gly Glu Val Gly

545 550 555 560
Glu Phe Cys Val Gln Val Lys Pro Ser Val Ala Ser Arg Ser Asn Lys

565 570 575
Gly Met Trp Ser Lys Glu Glu Cys Ile Ser Leu Thr Arg Gln Tyr Phe

580 585 590
Thr Val Thr Asn Val Ile Ile Phe Phe Ala Phe Val Leu Leu Leu Ser

595 600 605
Gly Ala Leu Ala Tyr Cys Leu Ala Leu Gln Leu Tyr Val Arg Arg Arg

610 615 620
Lys Lys Leu Pro Ser Val Leu Leu Phe Lys Lys Pro Ser Pro Phe Ile

625 630 635 640
Phe Ile Ser Gln Arg Pro Ser Pro Glu Thr Gln Asp Thr Ile His Pro

645 650 655

Leu Asp Glu Glu Ala Phe Leu Lys Val Ser Pro Glu Leu Lys Asn Leu
 660 665 670
 Asp Leu His Gly Ser Thr Asp Ser Gly Phe Gly Ser Thr Lys Pro Ser
 675 680 685
 Leu Gln Thr Glu Glu Pro Gln Phe Leu Leu Pro Asp Pro His Pro Gln
 690 695 700
 Ala Asp Arg Thr Leu Gly Asn Arg Glu Pro Pro Val Leu Gly Asp Ser
 705 710 715 720
 Cys Ser Ser Gly Ser Ser Asn Ser Thr Asp Ser Gly Ile Cys Leu Gln
 725 730 735
 Glu Pro Ser Leu Ser Pro Ser Thr Gly Pro Thr Trp Glu Gln Gln Val
 740 745 750
 Gly Ser Asn Ser Arg Gly Gln Asp Asp Ser Gly Ile Asp Leu Val Gln
 755 760 765
 Asn Ser Glu Gly Arg Ala Gly Asp Thr Gln Gly Gly Ser Ala Leu Gly
 770 775 780
 His His Ser Pro Pro Glu Pro Glu Val Pro Gly Glu Glu Asp Pro Ala
 785 790 795 800
 Ala Val Ala Phe Gln Gly Tyr Leu Arg Gln Thr Arg Cys Ala Glu Glu
 805 810 815
 Lys Ala Thr Lys Thr Gly Cys Leu Glu Glu Glu Ser Pro Leu Thr Asp
 820 825 830
 Gly Leu Gly Pro Lys Phe Gly Arg Cys Leu Val Asp Glu Ala Gly Leu
 835 840 845
 His Pro Pro Ala Leu Ala Lys Gly Tyr Leu Lys Gln Asp Pro Leu Glu
 850 855 860
 Met Thr Leu Ala Ser Ser Gly Ala Pro Thr Gly Gln Trp Asn Gln Pro
 865 870 875 880
 Thr Glu Glu Trp Ser Leu Leu Ala Leu Ser Ser Cys Ser Asp Leu Gly
 885 890 895
 Ile Ser Asp Trp Ser Phe Ala His Asp Leu Ala Pro Leu Gly Cys Val

900 905 910
Ala Ala Pro Gly Gly Leu Leu Gly Ser Phe Asn Ser Asp Leu Val Thr
915 920 925
Leu Pro Leu Ile Ser Ser Leu Gln Ser Ser Glu
930 935

<210> 114

<211> 688

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 114

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

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

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

Met Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr
165 170 175

Met Lys Ile Arg Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
180 185 190

Gly Gly Gly Ser Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys
195 200 205

Thr His Phe Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp
210 215 220

Ala Phe Ser Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp
225 230 235 240

Asn Leu Leu Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu
245 250 255

Gly Cys Gln Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val
260 265 270

Met Pro Gln Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn
275 280 285

Ser Leu Gly Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys
290 295 300

His Arg Phe Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val
305 310 315 320

Lys Asn Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met
325 330 335

Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met
340 345 350

Lys Ile Arg Asn Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
355 360 365

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln Met Val
370 375 380

Pro Pro Pro Glu Asn Val Arg Met Asn Ser Val Asn Phe Lys Asn Ile
385 390 395 400

Leu Gln Trp Glu Ser Pro Ala Phe Ala Lys Gly Asn Leu Thr Phe Thr

405 410 415
 Ala Gln Tyr Leu Ser Tyr Arg Ile Phe Gln Asp Lys Cys Met Asn Thr
 420 425 430
 Thr Leu Thr Glu Cys Asp Phe Ser Ser Leu Ser Lys Tyr Gly Asp His
 435 440 445
 Thr Leu Arg Val Arg Ala Glu Phe Ala Asp Glu His Ser Asp Trp Val
 450 455 460
 Asn Ile Thr Phe Cys Pro Val Asp Asp Thr Ile Ile Gly Pro Pro Gly
 465 470 475 480
 Met Gln Val Glu Val Leu Ala Asp Ser Leu His Met Arg Phe Leu Ala
 485 490 495
 Pro Lys Ile Glu Asn Glu Tyr Glu Thr Trp Thr Met Lys Asn Val Tyr
 500 505 510
 Asn Ser Trp Thr Tyr Asn Val Gln Tyr Trp Lys Asn Gly Thr Asp Glu
 515 520 525
 Lys Phe Gln Ile Thr Pro Gln Tyr Asp Phe Glu Val Leu Arg Asn Leu
 530 535 540
 Glu Pro Trp Thr Thr Tyr Cys Val Gln Val Arg Gly Phe Leu Pro Asp
 545 550 555 560
 Arg Asn Lys Ala Gly Glu Trp Ser Glu Pro Val Cys Glu Gln Thr Thr
 565 570 575
 His Asp Glu Thr Val Pro Ser Trp Met Val Ala Val Ile Leu Met Ala
 580 585 590
 Ser Val Phe Met Val Cys Leu Ala Leu Leu Gly Cys Phe Ala Leu Leu
 595 600 605
 Trp Cys Val Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Ala Phe Ser Pro Arg Asn Ser
 610 615 620
 Leu Pro Gln His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His Pro His His Asn Thr
 625 630 635 640
 Leu Leu Phe Phe Ser Phe Pro Leu Ser Asp Glu Asn Asp Val Phe Asp
 645 650 655

Lys Leu Ser Val Ile Ala Glu Asp Ser Glu Ser Gly Lys Gln Asn Pro
660 665 670

Gly Asp Ser Cys Ser Leu Gly Thr Pro Pro Gly Gln Gly Pro Gln Ser
675 680 685

<210> 115

<211> 575

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Leu Thr Cys Leu Gly Gly Phe Ala Ser Pro Gly
20 25 30

Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Arg Glu Leu Ile Glu Glu Leu Val
35 40 45

Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys Asn Gly Ser Met Val
50 55 60

Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Met Tyr Cys Ala Ala Leu Glu Ser
65 70 75 80

Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu Lys Thr Gln Arg Met
85 90 95

Leu Ser Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala Gly Gln Phe Ser Ser
100 105 110

Leu His Val Arg Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala Gln Phe Val Lys Asp
115 120 125

Leu Leu Leu His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu Gly Arg Phe Asn Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln Gly Gly Gly Gly Ala Ala Pro

165 170 175
 Thr Glu Thr Gln Pro Pro Val Thr Asn Leu Ser Val Ser Val Glu Asn
 180 185 190
 Leu Cys Thr Val Ile Trp Thr Trp Asn Pro Pro Glu Gly Ala Ser Ser
 195 200 205
 Asn Cys Ser Leu Trp Tyr Phe Ser His Phe Gly Asp Lys Gln Asp Lys
 210 215 220
 Lys Ile Ala Pro Glu Thr Arg Arg Ser Ile Glu Val Pro Leu Asn Glu
 225 230 235 240

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

 Asn Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp His Arg Ser Leu Glu Lys Ile His Gln
 305 310 315 320
 Cys Glu Asn Ile Phe Arg Glu Gly Gln Tyr Phe Gly Cys Ser Phe Asp
 325 330 335
 Leu Thr Lys Val Lys Asp Ser Ser Phe Glu Gln His Ser Val Gln Ile
 340 345 350
 Met Val Lys Asp Asn Ala Gly Lys Ile Lys Pro Ser Phe Asn Ile Val
 355 360 365

 Pro Leu Thr Ser Arg Val Lys Pro Asp Pro Pro His Ile Lys Asn Leu
 370 375 380
 Ser Phe His Asn Asp Asp Leu Tyr Val Gln Trp Glu Asn Pro Gln Asn
 385 390 395 400
 Phe Ile Ser Arg Cys Leu Phe Tyr Glu Val Glu Val Asn Asn Ser Gln
 405 410 415

Thr Glu Thr His Asn Val Phe Tyr Val Gln Glu Ala Lys Cys Glu Asn
420 425 430

Pro Glu Phe Glu Arg Asn Val Glu Asn Thr Ser Cys Phe Met Val Pro
435 440 445

Gly Val Leu Pro Asp Thr Leu Asn Thr Val Arg Ile Arg Val Lys Thr
450 455 460

Asn Lys Leu Cys Tyr Glu Asp Asp Lys Leu Trp Ser Asn Trp Ser Gln
465 470 475 480

Glu Met Ser Ile Gly Lys Lys Arg Asn Ser Thr Leu Tyr Ile Thr Met
485 490 495

Leu Leu Ile Val Pro Val Ile Val Ala Gly Ala Ile Ile Val Leu Leu
500 505 510

Leu Tyr Leu Lys Arg Leu Lys Ile Ile Ile Phe Pro Pro Ile Pro Asp
515 520 525

Pro Gly Lys Ile Phe Lys Glu Met Phe Gly Asp Gln Asn Asp Asp Thr
530 535 540

Leu His Trp Lys Lys Tyr Asp Ile Tyr Glu Lys Gln Thr Lys Glu Glu
545 550 555 560

Thr Asp Ser Val Val Leu Ile Glu Asn Leu Lys Lys Ala Ser Gln
565 570 575

<210> 116

<211> 969

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 116

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Leu Thr Cys Leu Gly Gly Phe Ala Ser Pro Gly
20 25 30

Pro Val Pro Pro Ser Thr Ala Leu Arg Glu Leu Ile Glu Glu Leu Val
35 40 45

Asn Ile Thr Gln Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys Asn Gly Ser Met Val
50 55 60

Trp Ser Ile Asn Leu Thr Ala Gly Met Tyr Cys Ala Ala Leu Glu Ser
65 70 75 80

Leu Ile Asn Val Ser Gly Cys Ser Ala Ile Glu Lys Thr Gln Arg Met
85 90 95

Leu Ser Gly Phe Cys Pro His Lys Val Ser Ala Gly Gln Phe Ser Ser
100 105 110

Leu His Val Arg Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala Gln Phe Val Lys Asp
115 120 125

Leu Leu Leu His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu Gly Arg Phe Asn Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln Met Lys Val Leu Gln Glu Pro
165 170 175

Thr Cys Val Ser Asp Tyr Met Ser Ile Ser Thr Cys Glu Trp Lys Met
180 185 190

Asn Gly Pro Thr Asn Cys Ser Thr Glu Leu Arg Leu Leu Tyr Gln Leu
195 200 205

Val Phe Leu Leu Ser Glu Ala His Thr Cys Ile Pro Glu Asn Asn Gly
210 215 220

Gly Ala Gly Cys Val Cys His Leu Leu Met Asp Asp Val Val Ser Ala
225 230 235 240

Asp Asn Tyr Thr Leu Asp Leu Trp Ala Gly Gln Gln Leu Leu Trp Lys
245 250 255

Gly Ser Phe Lys Pro Ser Glu His Val Lys Pro Arg Ala Pro Gly Asn
260 265 270

Leu Thr Val His Thr Asn Val Ser Asp Thr Leu Leu Leu Thr Trp Ser

275 280 285
 Asn Pro Tyr Pro Pro Asp Asn Tyr Leu Tyr Asn His Leu Thr Tyr Ala
 290 295 300
 Val Asn Ile Trp Ser Glu Asn Asp Pro Ala Asp Phe Arg Ile Tyr Asn
 305 310 315 320
 Val Thr Tyr Leu Glu Pro Ser Leu Arg Ile Ala Ala Ser Thr Leu Lys
 325 330 335
 Ser Gly Ile Ser Tyr Arg Ala Arg Val Arg Ala Trp Ala Gln Cys Tyr
 340 345 350

 Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr Lys Trp His Asn Ser
 355 360 365
 Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His Leu Leu Leu Gly Val Ser Val Ser
 370 375 380
 Cys Ile Val Ile Leu Ala Val Cys Leu Leu Cys Tyr Val Ser Ile Thr
 385 390 395 400
 Lys Ile Lys Lys Glu Trp Trp Asp Gln Ile Pro Asn Pro Ala Arg Ser
 405 410 415

 Arg Leu Val Ala Ile Ile Ile Gln Asp Ala Gln Gly Ser Gln Trp Glu
 420 425 430
 Lys Arg Ser Arg Gly Gln Glu Pro Ala Lys Cys Pro His Trp Lys Asn
 435 440 445
 Cys Leu Thr Lys Leu Leu Pro Cys Phe Leu Glu His Asn Met Lys Arg
 450 455 460
 Asp Glu Asp Pro His Lys Ala Ala Lys Glu Met Pro Phe Gln Gly Ser
 465 470 475 480

 Gly Lys Ser Ala Trp Cys Pro Val Glu Ile Ser Lys Thr Val Leu Trp
 485 490 495
 Pro Glu Ser Ile Ser Val Val Arg Cys Val Glu Leu Phe Glu Ala Pro
 500 505 510
 Val Glu Cys Glu Glu Glu Glu Glu Val Glu Glu Glu Lys Gly Ser Phe
 515 520 525

Cys Ala Ser Pro Glu Ser Ser Arg Asp Asp Phe Gln Glu Gly Arg Glu
 530 535 540

 Gly Ile Val Ala Arg Leu Thr Glu Ser Leu Phe Leu Asp Leu Leu Gly
 545 550 555 560
 Glu Glu Asn Gly Gly Phe Cys Gln Gln Asp Met Gly Glu Ser Cys Leu
 565 570 575
 Leu Pro Pro Ser Gly Ser Thr Ser Ala His Met Pro Trp Asp Glu Phe
 580 585 590
 Pro Ser Ala Gly Pro Lys Glu Ala Pro Pro Trp Gly Lys Glu Gln Pro
 595 600 605

 Leu His Leu Glu Pro Ser Pro Pro Ala Ser Pro Thr Gln Ser Pro Asp
 610 615 620
 Asn Leu Thr Cys Thr Glu Thr Pro Leu Val Ile Ala Gly Asn Pro Ala
 625 630 635 640
 Tyr Arg Ser Phe Ser Asn Ser Leu Ser Gln Ser Pro Cys Pro Arg Glu
 645 650 655
 Leu Gly Pro Asp Pro Leu Leu Ala Arg His Leu Glu Glu Val Glu Pro
 660 665 670

 Glu Met Pro Cys Val Pro Gln Leu Ser Glu Pro Thr Thr Val Pro Gln
 675 680 685
 Pro Glu Pro Glu Thr Trp Glu Gln Ile Leu Arg Arg Asn Val Leu Gln
 690 695 700
 His Gly Ala Ala Ala Ala Pro Val Ser Ala Pro Thr Ser Gly Tyr Gln
 705 710 715 720
 Glu Phe Val His Ala Val Glu Gln Gly Gly Thr Gln Ala Ser Ala Val
 725 730 735

 Val Gly Leu Gly Pro Pro Gly Glu Ala Gly Tyr Lys Ala Phe Ser Ser
 740 745 750
 Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser Pro Glu Lys Cys Gly Phe Gly Ala
 755 760 765
 Ser Ser Gly Glu Glu Gly Tyr Lys Pro Phe Gln Asp Leu Ile Pro Gly

770 775 780
 Cys Pro Gly Asp Pro Ala Pro Val Pro Val Pro Leu Phe Thr Phe Gly
 785 790 795 800

Leu Asp Arg Glu Pro Pro Arg Ser Pro Gln Ser Ser His Leu Pro Ser
 805 810 815
 Ser Ser Pro Glu His Leu Gly Leu Glu Pro Gly Glu Lys Val Glu Asp
 820 825 830
 Met Pro Lys Pro Pro Leu Pro Gln Glu Gln Ala Thr Asp Pro Leu Val
 835 840 845
 Asp Ser Leu Gly Ser Gly Ile Val Tyr Ser Ala Leu Thr Cys His Leu
 850 855 860

Cys Gly His Leu Lys Gln Cys His Gly Gln Glu Asp Gly Gly Gln Thr
 865 870 875 880
 Pro Val Met Ala Ser Pro Cys Cys Gly Cys Cys Cys Gly Asp Arg Ser
 885 890 895
 Ser Pro Pro Thr Thr Pro Leu Arg Ala Pro Asp Pro Ser Pro Gly Gly
 900 905 910
 Val Pro Leu Glu Ala Ser Leu Cys Pro Ala Ser Leu Ala Pro Ser Gly
 915 920 925

Ile Ser Glu Lys Ser Lys Ser Ser Ser Ser Phe His Pro Ala Pro Gly
 930 935 940
 Asn Ala Gln Ser Ser Ser Gln Thr Pro Lys Ile Val Asn Phe Val Ser
 945 950 955 960
 Val Gly Pro Thr Tyr Met Arg Val Ser
 965

<210> 117

<211> 580

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 117

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

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

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

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

245 250 255
Thr Asn Glu Ser Glu Lys Pro Ser Ile Leu Val Glu Lys Cys Ile Ser

260 265 270
Pro Pro Glu Gly Asp Pro Glu Ser Ala Val Thr Glu Leu Gln Cys Ile

275 280 285
Trp His Asn Leu Ser Tyr Met Lys Cys Ser Trp Leu Pro Gly Arg Asn

290 295 300
Thr Ser Pro Asp Thr Asn Tyr Thr Leu Tyr Tyr Trp His Arg Ser Leu

305 310 315 320
Glu Lys Ile His Gln Cys Glu Asn Ile Phe Arg Glu Gly Gln Tyr Phe

325 330 335
Gly Cys Ser Phe Asp Leu Thr Lys Val Lys Asp Ser Ser Phe Glu Gln

340 345 350
His Ser Val Gln Ile Met Val Lys Asp Asn Ala Gly Lys Ile Lys Pro

355 360 365
Ser Phe Asn Ile Val Pro Leu Thr Ser Arg Val Lys Pro Asp Pro Pro

370 375 380
His Ile Lys Asn Leu Ser Phe His Asn Asp Asp Leu Tyr Val Gln Trp

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

405 410 415
Val Asn Asn Ser Gln Thr Glu Thr His Asn Val Phe Tyr Val Gln Glu

420 425 430
Ala Lys Cys Glu Asn Pro Glu Phe Glu Arg Asn Val Glu Asn Thr Ser

435 440 445
Cys Phe Met Val Pro Gly Val Leu Pro Asp Thr Leu Asn Thr Val Arg

450 455 460
Ile Arg Val Lys Thr Asn Lys Leu Cys Tyr Glu Asp Asp Lys Leu Trp

465 470 475 480
Ser Asn Trp Ser Gln Glu Met Ser Ile Gly Lys Lys Arg Asn Ser Thr

485 490 495

Leu Tyr Ile Thr Met Leu Leu Ile Val Pro Val Ile Val Ala Gly Ala

500 505 510

Ile Ile Val Leu Leu Leu Tyr Leu Lys Arg Leu Lys Ile Ile Ile Phe

515 520 525

Pro Pro Ile Pro Asp Pro Gly Lys Ile Phe Lys Glu Met Phe Gly Asp

530 535 540

Gln Asn Asp Asp Thr Leu His Trp Lys Lys Tyr Asp Ile Tyr Glu Lys

545 550 555 560

Gln Thr Lys Glu Glu Thr Asp Ser Val Val Leu Ile Glu Asn Leu Lys

565 570 575

Lys Ala Ser Gln

580

<210> 118

<211> 974

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 118

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Arg Asp Thr Lys Ile Glu Val Ala Gln Phe Val Lys Asp Leu Leu Leu

35 40 45

His Leu Lys Lys Leu Phe Arg Glu Gly Arg Phe Asn Gly Gly Gly Gly

50 55 60

Ser Leu Thr Cys Leu Gly Gly Phe Ala Ser Pro Gly Pro Val Pro Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Gln Lys Ala Pro Leu Cys Asn Gly Ser Met Val Trp Ser Ile Asn

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

Trp Ala Gln Cys Tyr Asn Thr Thr Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Thr
355 360 365

Lys Trp His Asn Ser Tyr Arg Glu Pro Phe Glu Gln His Leu Leu Leu
370 375 380

Gly Val Ser Val Ser Cys Ile Val Ile Leu Ala Val Cys Leu Leu Cys
385 390 395 400

Tyr Val Ser Ile Thr Lys Ile Lys Lys Glu Trp Trp Asp Gln Ile Pro
405 410 415

Asn Pro Ala Arg Ser Arg Leu Val Ala Ile Ile Ile Gln Asp Ala Gln
420 425 430

Gly Ser Gln Trp Glu Lys Arg Ser Arg Gly Gln Glu Pro Ala Lys Cys
435 440 445

Pro His Trp Lys Asn Cys Leu Thr Lys Leu Leu Pro Cys Phe Leu Glu
450 455 460

His Asn Met Lys Arg Asp Glu Asp Pro His Lys Ala Ala Lys Glu Met
465 470 475 480

Pro Phe Gln Gly Ser Gly Lys Ser Ala Trp Cys Pro Val Glu Ile Ser
485 490 495

Lys Thr Val Leu Trp Pro Glu Ser Ile Ser Val Val Arg Cys Val Glu
500 505 510

Leu Phe Glu Ala Pro Val Glu Cys Glu Glu Glu Glu Glu Val Glu Glu
515 520 525

Glu Lys Gly Ser Phe Cys Ala Ser Pro Glu Ser Ser Arg Asp Asp Phe
530 535 540

Gln Glu Gly Arg Glu Gly Ile Val Ala Arg Leu Thr Glu Ser Leu Phe
545 550 555 560

Leu Asp Leu Leu Gly Glu Glu Asn Gly Gly Phe Cys Gln Gln Asp Met
565 570 575

Gly Glu Ser Cys Leu Leu Pro Pro Ser Gly Ser Thr Ser Ala His Met
580 585 590

Pro Trp Asp Glu Phe Pro Ser Ala Gly Pro Lys Glu Ala Pro Pro Trp

595 600 605
 Gly Lys Glu Gln Pro Leu His Leu Glu Pro Ser Pro Pro Ala Ser Pro
 610 615 620

 Thr Gln Ser Pro Asp Asn Leu Thr Cys Thr Glu Thr Pro Leu Val Ile
 625 630 635 640
 Ala Gly Asn Pro Ala Tyr Arg Ser Phe Ser Asn Ser Leu Ser Gln Ser
 645 650 655
 Pro Cys Pro Arg Glu Leu Gly Pro Asp Pro Leu Leu Ala Arg His Leu
 660 665 670
 Glu Glu Val Glu Pro Glu Met Pro Cys Val Pro Gln Leu Ser Glu Pro
 675 680 685

 Thr Thr Val Pro Gln Pro Glu Pro Glu Thr Trp Glu Gln Ile Leu Arg
 690 695 700
 Arg Asn Val Leu Gln His Gly Ala Ala Ala Ala Pro Val Ser Ala Pro
 705 710 715 720
 Thr Ser Gly Tyr Gln Glu Phe Val His Ala Val Glu Gln Gly Gly Thr
 725 730 735
 Gln Ala Ser Ala Val Val Gly Leu Gly Pro Pro Gly Glu Ala Gly Tyr
 740 745 750

 Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser Pro Glu Lys
 755 760 765
 Cys Gly Phe Gly Ala Ser Ser Gly Glu Glu Gly Tyr Lys Pro Phe Gln
 770 775 780
 Asp Leu Ile Pro Gly Cys Pro Gly Asp Pro Ala Pro Val Pro Val Pro
 785 790 795 800
 Leu Phe Thr Phe Gly Leu Asp Arg Glu Pro Pro Arg Ser Pro Gln Ser
 805 810 815

 Ser His Leu Pro Ser Ser Ser Pro Glu His Leu Gly Leu Glu Pro Gly
 820 825 830
 Glu Lys Val Glu Asp Met Pro Lys Pro Pro Leu Pro Gln Glu Gln Ala
 835 840 845

Thr Asp Pro Leu Val Asp Ser Leu Gly Ser Gly Ile Val Tyr Ser Ala
850 855 860

Leu Thr Cys His Leu Cys Gly His Leu Lys Gln Cys His Gly Gln Glu
865 870 875 880

Asp Gly Gly Gln Thr Pro Val Met Ala Ser Pro Cys Cys Gly Cys Cys
885 890 895

Cys Gly Asp Arg Ser Ser Pro Pro Thr Thr Pro Leu Arg Ala Pro Asp
900 905 910

Pro Ser Pro Gly Gly Val Pro Leu Glu Ala Ser Leu Cys Pro Ala Ser
915 920 925

Leu Ala Pro Ser Gly Ile Ser Glu Lys Ser Lys Ser Ser Ser Ser Phe
930 935 940

His Pro Ala Pro Gly Asn Ala Gln Ser Ser Ser Gln Thr Pro Lys Ile
945 950 955 960

Val Asn Phe Val Ser Val Gly Pro Thr Tyr Met Arg Val Ser
965 970

<210> 119

<211> 727

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val
20 25 30

Ile Arg Asn Leu Asn Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg
35 40 45

Pro Leu Phe Glu Asp Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro
50 55 60

Arg Thr Ile Phe Ile Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly

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

Phe Phe Gln Ile Thr Cys Glu Asn Ser Tyr Tyr Gln Thr Leu Val Asn
 325 330 335

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

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

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

 Cys Leu Val Thr Val Cys Val Ile Tyr Arg Val Asp Leu Val Leu Phe
 530 535 540
 Tyr Arg His Leu Thr Arg Arg Asp Glu Thr Leu Thr Asp Gly Lys Thr
 545 550 555 560
 Tyr Asp Ala Phe Val Ser Tyr Leu Lys Glu Cys Arg Pro Glu Asn Gly

565 570 575
 Glu Glu His Thr Phe Ala Val Glu Ile Leu Pro Arg Val Leu Glu Lys
 580 585 590

His Phe Gly Tyr Lys Leu Cys Ile Phe Glu Arg Asp Val Val Pro Gly
 595 600 605

Gly Ala Val Val Asp Glu Ile His Ser Leu Ile Glu Lys Ser Arg Arg
 610 615 620

Leu Ile Ile Val Leu Ser Lys Ser Tyr Met Ser Asn Glu Val Arg Tyr
 625 630 635 640

Glu Leu Glu Ser Gly Leu His Glu Ala Leu Val Glu Arg Lys Ile Lys
 645 650 655

Ile Ile Leu Ile Glu Phe Thr Pro Val Thr Asp Phe Thr Phe Leu Pro
 660 665 670

Gln Ser Leu Lys Leu Leu Lys Ser His Arg Val Leu Lys Trp Lys Ala
 675 680 685

Asp Lys Ser Leu Ser Tyr Asn Ser Arg Phe Trp Lys Asn Leu Leu Tyr
 690 695 700

Leu Met Pro Ala Lys Thr Val Lys Pro Gly Arg Asp Glu Pro Glu Val
 705 710 715 720

Leu Pro Val Leu Ser Glu Ser
 725

<210> 120

<211> 784

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 120

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val

20 25 30

Ile Arg Asn Leu Asn Asp Gln Val Leu Phe Ile Asp Gln Gly Asn Arg

35 40 45

Pro Leu Phe Glu Asp Met Thr Asp Ser Asp Cys Arg Asp Asn Ala Pro

50 55 60

Arg Thr Ile Phe Ile Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly

65 70 75 80

Met Ala Val Thr Ile Ser Val Lys Cys Glu Lys Ile Ser Thr Leu Ser

85 90 95

Cys Glu Asn Lys Ile Ile Ser Phe Lys Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn

100 105 110

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

115 120 125

Gly His Asp Asn Lys Met Gln Phe Glu Ser Ser Ser Tyr Glu Gly Tyr

130 135 140

Phe Leu Ala Cys Glu Lys Glu Arg Asp Leu Phe Lys Leu Ile Leu Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Asp Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

180 185 190

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln Phe Asn Ile Ser

195 200 205

Gly Cys Ser Thr Lys Lys Leu Leu Trp Thr Tyr Ser Thr Arg Ser Glu

210 215 220

Glu Glu Phe Val Leu Phe Cys Asp Leu Pro Glu Pro Gln Lys Ser His

225 230 235 240

Phe Cys His Arg Asn Arg Leu Ser Pro Lys Gln Val Pro Glu His Leu

245 250 255

Pro Phe Met Gly Ser Asn Asp Leu Ser Asp Val Gln Trp Tyr Gln Gln

260 265 270

Pro Ser Asn Gly Asp Pro Leu Glu Asp Ile Arg Lys Ser Tyr Pro His

275 280 285
Ile Ile Gln Asp Lys Cys Thr Leu His Phe Leu Thr Pro Gly Val Asn

290 295 300
Asn Ser Gly Ser Tyr Ile Cys Arg Pro Lys Met Ile Lys Ser Pro Tyr
305 310 315 320
Asp Val Ala Cys Cys Val Lys Met Ile Leu Glu Val Lys Pro Gln Thr
325 330 335
Asn Ala Ser Cys Glu Tyr Ser Ala Ser His Lys Gln Asp Leu Leu Leu
340 345 350
Gly Ser Thr Gly Ser Ile Ser Cys Pro Ser Leu Ser Cys Gln Ser Asp

355 360 365
Ala Gln Ser Pro Ala Val Thr Trp Tyr Lys Asn Gly Lys Leu Leu Ser
370 375 380
Val Glu Arg Ser Asn Arg Ile Val Val Asp Glu Val Tyr Asp Tyr His
385 390 395 400
Gln Gly Thr Tyr Val Cys Asp Tyr Thr Gln Ser Asp Thr Val Ser Ser
405 410 415
Trp Thr Val Arg Ala Val Val Gln Val Arg Thr Ile Val Gly Asp Thr

420 425 430
Lys Leu Lys Pro Asp Ile Leu Asp Pro Val Glu Asp Thr Leu Glu Val
435 440 445
Glu Leu Gly Lys Pro Leu Thr Ile Ser Cys Lys Ala Arg Phe Gly Phe
450 455 460
Glu Arg Val Phe Asn Pro Val Ile Lys Trp Tyr Ile Lys Asp Ser Asp
465 470 475 480
Leu Glu Trp Glu Val Ser Val Pro Glu Ala Lys Ser Ile Lys Ser Thr

485 490 495
Leu Lys Asp Glu Ile Ile Glu Arg Asn Ile Ile Leu Glu Lys Val Thr
500 505 510
Gln Arg Asp Leu Arg Arg Lys Phe Val Cys Phe Val Gln Asn Ser Ile
515 520 525

Gly Asn Thr Thr Gln Ser Val Gln Leu Lys Glu Lys Arg Gly Val Val
530 535 540
Leu Leu Tyr Ile Leu Leu Gly Thr Ile Gly Thr Leu Val Ala Val Leu
545 550 555 560
Ala Ala Ser Ala Leu Leu Tyr Arg His Trp Ile Glu Ile Val Leu Leu
565 570 575
Tyr Arg Thr Tyr Gln Ser Lys Asp Gln Thr Leu Gly Asp Lys Lys Asp
580 585 590
Phe Asp Ala Phe Val Ser Tyr Ala Lys Trp Ser Ser Phe Pro Ser Glu
595 600 605
Ala Thr Ser Ser Leu Ser Glu Glu His Leu Ala Leu Ser Leu Phe Pro
610 615 620
Asp Val Leu Glu Asn Lys Tyr Gly Tyr Ser Leu Cys Leu Leu Glu Arg
625 630 635 640
Asp Val Ala Pro Gly Gly Val Tyr Ala Glu Asp Ile Val Ser Ile Ile
645 650 655
Lys Arg Ser Arg Arg Gly Ile Phe Ile Leu Ser Pro Asn Tyr Val Asn
660 665 670
Gly Pro Ser Ile Phe Glu Leu Gln Ala Ala Val Asn Leu Ala Leu Asp
675 680 685
Asp Gln Thr Leu Lys Leu Ile Leu Ile Lys Phe Cys Tyr Phe Gln Glu
690 695 700
Pro Glu Ser Leu Pro His Leu Val Lys Lys Ala Leu Arg Val Leu Pro
705 710 715 720
Thr Val Thr Trp Arg Gly Leu Lys Ser Val Pro Pro Asn Ser Arg Phe
725 730 735
Trp Ala Lys Met Arg Tyr His Met Pro Val Lys Asn Ser Gln Gly Phe
740 745 750
Thr Trp Asn Gln Leu Arg Ile Thr Ser Arg Ile Phe Gln Trp Lys Gly
755 760 765
Leu Ser Arg Thr Glu Thr Thr Gly Arg Ser Ser Gln Pro Lys Glu Trp

770	775	780	
<210> 121			
<211> 2226			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic			
polynucleotide			
<400> 121			
atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg			60
ccgtgcgacc ttccacagac ccattccctc ggctctcgaa gaactctgat gttgctggcc			120
cagatgcgga agattttctt tttctcatgt ctgaaagaca ggcacgactt tggttttccc			180
caggaggagt tcggaaacca gttccagaaa gcggaaacca ttcctgtgct gcacgaaatg			240
atccaacaaa ttttcaacct gttttcaact aaagatagct ccgctgcatg ggacgagaca			300
ctctcgata agttttatac agagctttac cagcagttaa atgatctgga agcttgtgtc			360
atccaagggg tcggcgtaac cgagacgccc ctgatgaagg aggatagcat actggcagtg			420
cggaagtact tccagaggat caccctctat ctaaaggaaa aaaagtacag tccgtgcgcc			480
tggaagtgg ttagagccga aatcatgcgt agcttttctt tatctacaaa ttgacaggag			540
tcgttgcgca gtaaagagtc tggaggcgga agcgggggtg gcggcagcgg cggaggagga			600
tcaggtggcg gggggtccgg gggcggaagt ctgcagaaga acctgaaatc cccacagaaa			660
gtcagggtgg acatcatcga tgacaatttc atcttaagat ggaaccgtag cgatgagtcc			720
gtcggaaatg tcacattttc ttttgattat cagaagaccg ggatggacaa ctggattaag			780
ctgtccggtt gccagaacat aaccagtacc aagtgttaact tcagcagcct caaactcaat			840
gtatatgagg aaatcaagct gaggatccgg gccgagaagg aaaacacaag ctctggtat			900
gaagttgatt catttactcc atttcgaaaa gcgcaaatag gacccccgga agttcacctc			960
gaggctgaag ataaagcaat tgtaatacac atatcgctg gcaccaagga ctctgtgatg			1020
tgggctttag atgggctgtc attcacgtac agcctggtga tctggaagaa cagttctggg			1080
gtggaggaga gaatagaaaa catttatagt cgccacaaaa tctacaaatt gtcacccgaa			1140
acaacctatt gcctgaaggt caaggcggca ctattgacgt cctggaagat cggcgtgtac			1200
tcaccagtgc attgtataaa gacaacagtg gaaaacgagc ttccccgcc ggagaatatt			1260
gaggtttccg tgcagaatca gaattatgtg ttgaagtggg actacacata tgccaatatg			1320
accttcagg ttcaatggct tcatgcattt ctgaaaagaa accctggtaa ccacctttac			1380

aaatggaagc agattcctga ctgcgagaat gtcaagacca cacagtgcgt gtttcctcaa	1440
aacgttttcc agaaaggcat ctatctgcta cgggtccagg cttccgatgg caataatacc	1500
tcattttgga gcgaggaaat taaattcgac actgaaatcc aagccttcct actccctccc	1560
gtatttaaca tcaggagtct gtctgatagc ttccatattt acatcggtgc tcccaagcag	1620
tctggaaaca ctcccgtgat ccaggattac ccctcatct acgagatcat tttctgggaa	1680
aacacctcta acgccgaacg gaagattata gagaagaaaa ctgacgtcac tgtgcctaac	1740
ctgaaacat taactgtcta ttgctgcaaa gctagggccc acaccatgga tgaaaaactg	1800
aacaagtcta gcgtgttcag cgacgcagtt tgtgagaaaa cgaagccagg aaatacttct	1860
aagatttggc ttatcgtggg catttgtatc gctctgttcg cactgccctt tgtaatctac	1920
gccgccaagg tttttctccg ctgtattaat tatgtgtttt tcccatcct gaagccatca	1980
tcgtcgattg acgagtactt ctctgagcaa cctcttaaaa acctgttgtt gtccaccagt	2040
gaagagcaga ttgagaaatg cttcattatc gaaaatattt caacaatcgc cacagtggag	2100
gagacgaatc agaccgacga ggaccataag aagtacagca gtcagacatc tcaggattcc	2160
gggaattaca gcaatgaaga tgaaagtga tccaaaacta gcgaggagct ccaacaggac	2220
tttgtg	2226
<210> 122	
<211> 2103	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 122	
atggccttac cagtgaccgc cttgtccttg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccgtgcgacc ttccacagac ccattccctc ggctctcgaa gaactctgat gttgtctggc	120
cagatgcgga agatttctct tttctcatgt ctgaaagaca ggcacgactt tggttttccc	180
caggaggagt tcggaaacca gttccagaaa gcggaaacca ttcctgtgct gcacgaaatg	240
atccaacaaa ttttcaacct gttttcaact aaagatagct ccgctgcatg ggacgagaca	300
ctcctcgata agttttatc agagctttac cagcagttaa atgatctgga agcttgtgtc	360
atccaagggg tcggcgtaac cgagacgccc ctgatgaagg aggatagcat actggcagtg	420
cggaagtact tccagaggat caccctctat ctaaaggaaa aaaagtacag tccgtgcgcc	480
tggaagtgg ttagagccga aatcatgcgt agcttttcct tatctacaaa ttgacaggag	540

tcgttgcgca gtaaagagtc tggaggcggg agcgggggtg gcggcagcgg cggtaggagga 600

tcaggtaggcg gggggtccgg gggcggaagt ctgcagatca gctacgactc ccccgattac 660

accgacgagt cctgtacctt taaaatctcc ctacgtaact tcaggtagcat tctctcctgg 720

gaactgaaaa accatagcat tgtgccgact cactatacac tgctgtatac cataatgtct 780

aaaccgagg atctgaaggt ggtgaagaac tgtgcgaaca ccacaagatc cttctgcgac 840

ctgacagatg agtggcgatc taccatgaa gcctacgtca cggctctcga gggcttcagc 900

ggtaatacca cacttttcag ctgctcacat aacttttggg tggccatcga tatgtccttt 960

gaaccacccg agttcgagat tgtcggtttc acaaaccaca tcaatgtcat ggtgaaattt 1020

ccttctattg tcgaggaaga actccagttt gatttgagcc tcgtgattga ggagcagtca 1080

gagggaatcg tgaagaagca taagcccgaa ataaaggga atatgagtgg gaacttcact 1140

tacataatcg acaagctcat cccaacacg aattattgtg tgtcagtgtg tctcgagcac 1200

tcggatgagc aagccgtgat caagtctcca cttaagtga cttctctgcc gccaggccag 1260

gagtcagaga gcgctgaatc ggctaagata ggcgggatca ttaccgtctt cctcatcgca 1320

ctggtgttga cttctactat tgtttacctg aagtggatcg gatacatctg cttgcgcaac 1380

tctctgcaa aagttctaaa ctttcacaat tttctggcct ggcccttccc caatcttct 1440

cctctggagg ccatggacat ggttagggtt atctatataa atcggaaaaa aaaagtctgg 1500

gactacaatt acgatgacga aagtgactca gacacggagg ccgcaccaag gacctctgga 1560

gggggtata ctatgcacgg ctttaccgtg agacctttag gacaggcatc tgctacaagc 1620

actgaaagcc agctgattga cccagagagc gaggaagagc ctgatctacc agaagtggat 1680

gtagagctgc cgacaatgcc taaggactcc cccaacagc tcgaactgtt gagcggccct 1740

tgtgaaagc gcaaaagtc cttgcaagat ccgttccctg aagaagacta tagcagtacc 1800

gaaggatccg gcggtcggat tacattcaac gtggatttaa atagtgtatt ttacgggtt 1860

ctggacgatg aggacagtga tgatctggag gcgccctta tgctgtctc ccatctggag 1920

gagatgtag accccgaaga tccagataac gtgcagtcta atcacttct ggcttccggg 1980

gaaggtagtc agccaacctt tcctagtcct tcttcagagg gcttatggtc agaagacgca 2040

ccaagcagc agtcagacac aagtgagagc gacgtagacc tcggggacgg gtacattatg 2100

aga 2103

<210> 123

<211> 2229

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccgatgagtt ataatttact cggatttcta cagcgggtcta gcaacttcca atgtcagaag	120
ctgctgtggc aactcaacgg caggetggag tactgcctca aagatagaat gaactttgat	180
attcccgaag aaatcaagca gcttcagcag ttccagaaag aggacgccgc actaaccata	240
tacgagatgc tgcagaacat ttctgctata ttccagacagg actcgtcttc tactggatgg	300
aatgagacca tcgtcgagaa ttgtctggcc aatgtgtatc atcaaattaa ccacctcaag	360
acggtgcttg aagaaaagtt ggaaaaagag gacttcacta gaggcaaact gatgtcatcc	420

cttcacctca aacgctacta tgggaggatc ctgcactact taaaggcgaa ggagtatagc	480
cattgcgctt ggacaatcgt tcgcgtagag attctgcgga atttttactt tatcaatcgt	540
ttgacagggt accctgcgaaa ctctggaggc ggaagcgggg gtggcggcag cggcgggtgga	600
ggatcagggt gcgggggggtc cgggggaggc agtctgcaga agaacctgaa atccccacag	660
aaagtcgagg tggacatcat cgatgacaat ttcatcttaa gatggaaccg tagcgatgag	720
tccgtcgga atgtcacatt ttcttttgat tatcagaaga ccgggatgga caactggatt	780
aagctgtccg gttgccagaa cataaccagt accaagtgt acttcagcag cctcaaactc	840

aatgtatatg aggaaatcaa gctgaggatc cgggccgaga aggaaaacac aagctcctgg	900
tatgaagttg attcatttac tccatttga aaagcgcaaa taggaccccc ggaagttcac	960
ctcgaggctg aagataaagc aattgtaata cacatatcgc ctggcaccaa ggactctgtg	1020
atgtgggctt tagatgggct gtcattcacg tacagcctgg tgatctggaa gaacagttct	1080
ggggtggagg agagaataga aaacatttat agtcgccaca aaatctacaa attgtcaccc	1140
gaaacaacct attgcctgaa ggtcaaggcg gcactattga cgtcctggaa gatcggcgtg	1200
tactaccag tgcattgtat aaagacaaca gtggaaaacg agcttcccc gccggagaat	1260

attgaggttt ccgtgcagaa tcagaattat gtgttgaagt gggactacac atatgccaat	1320
atgaccttcc aggttcaatg gcttcattga ttctgaaaa gaaacctgg taaccacctt	1380
tacaaatgga agcagattcc tgactgcgag aatgtcaaga ccacacagtg cgtgtttcct	1440
caaaacgttt tccagaaagg catctatctg ctacgggtcc aggcttccga tggcaataat	1500
acctcatttt ggagcgagga aattaaattc gacactgaaa tccaagcctt cctactccct	1560
cccgtattta acatcaggag tctgtctgat agcttccata ttacatcgg tgctcccaag	1620

cagtctggaa acactcccgat gatccaggat tacccctca tctacgagat cttttctgg 1680

gaaaacacct ctaacgccga acggaagatt atagagaaga aaactgacgt cactgtgcct 1740

aacctgaaac cattaactgt ctattgcgtc aaagctaggg cccacacat ggatgaaaaa 1800

ctgaacaagt ctacgctgtt cagcgacgca gtttgtgaga aaacgaagcc aggaaatact 1860

tctaagattt ggcttatcgt gggcatttgt atcgtctgt tgcactgcc ctttgtaatc 1920

tacgcccga aggtttttct ccgctgtatt aattatgtgt tttcccatc cctgaagcca 1980

tcatcgtcga ttgacgagta cttctctgag caacctctta aaaacctgtt gttgtccacc 2040

agtgaagagc agattgagaa atgcttcatt atcgaaaata tttcaacaat cgccacagtg 2100

gaggagacga atcagaccga cgaggacat aagaagtaca gcagtcagac atctcaggat 2160

tccggaatt acagcaatga agatgaaagt gaatccaaa ctagcgagga gctccaacag 2220

gactttgtg 2229

<210> 124

<211> 2106

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 124

atggccttac cagtaccgc cttgtctctg ccgctggcct tgctgtcca cgccgccagg 60

ccgatgagtt ataatttact cggatttcta cagcggctta gcaacttcca atgtcagaag 120

ctgctgtggc aactcaacgg caggtggag tactgcctca aagatagaat gaactttgat 180

attccgaag aaatcaagca gttcagcag ttccagaaag aggacgccg actaaccata 240

tacgagatgc tgcagaacat tttcgtata ttacagacagg actcgtcctc tactggatgg 300

aatgagacca tcgtcgagaa tttgtggcc aatgtgtatc atcaaattaa ccacctcaag 360

acggtgcttg aagaaaagtt ggaaaagag gacttacta gaggcaaact gatgtcatcc 420

cttcacctca aacgtacta tgggaggatc ctgcactact taaaggcgaa ggagtatagc 480

cattgcgctt ggacaatcgt tcgcgtagag attctgcgga atttttactt tatcaatcgt 540

ttgacagggtt acctgcgaaa ctctggaggc ggaagcgggg gtggcggcag cggcgggtgga 600

ggatcagggtg gcgggggggc cggggggcga agtctgcaga tcagctacga ctccccgat 660

tacaccgacg agtctgttac ctttaaaatc tcctacgta acttcaggtc cattctctcc 720

tgggaactga aaaacatag cattgtgccg actcactata cactgctgta taccataatg 780

tctaaacccg aggatctgaa ggtgggtgaag aactgtgcga acaccacaag atccttctgc 840
gacctgacag atgagtggcg atctacccat gaagcctacg tcacggctct cgagggttc 900
agcggtaata ccacactttt cagctgctca cataactttt ggttggccat cgatatgtcc 960

tttgaaccac ccgagttcga gattgtcggg ttacaaaacc acatcaatgt catggtgaaa 1020
tttcttctta ttgtcgagga agaactccag ttgatttga gcctcgtgat tgaggagcag 1080
tcagagggaa tcgtgaagaa gcataagccc gaaataaagg gaaatatgag tgggaacttc 1140
acttacataa tcgacaagct catccccaac acgaattatt gtgtgtcagt gtatctcgag 1200
cactcggatg agcaagccgt gatcaagtct ccacttaagt gcactctcct gccgccaggc 1260
caggagttag agagcgtga atcggctaag ataggcggga tcattaccgt cttctcatc 1320
gcactggtgt tgacttctac tattgttacc ctgaagtga tcggatacat ctgcttgcgc 1380

aactctctgc caaaagttct aaactttcac aattttctgg cctggccctt cccaatctt 1440
cctcctctgg aggccatgga catggttgag gttatctata taaatcgga aaaaaagtc 1500
tgggactaca attacgatga cgaaagtac tcagacacgg aggccgcacc aaggacctct 1560
ggagggggct atactatgca cggccttacc gtgagacctt taggacaggc atctgctaca 1620
agcactgaaa gccagctgat tgaccagag agcgaggaag agcctgatct accagaagtg 1680
gatgtagagc tgccgacaat gcctaaggac tcccccaac agctcgaact gttgagcggc 1740
ccttgtgaaa ggcgcaaaag tcccttgcaa gatccgttcc ctgaagaaga ctatagcagt 1800

accgaaggat ccggcggctg gattacattc aacgtggatt taaatagtgt atttttacgg 1860
gttctggacg atgaggacag tgatgatctg gaggcgcccc ttatgctgtc ctcccatctg 1920
gaggagatgg tagacccga agatccagat aacgtgcagt ctaatcacct tctggcttcc 1980
ggggaaggta ctacccaac ctttctagt ctttcttcag agggcttatg gtcagaagac 2040
gcaccaagcg atcagttaga cacaagttag agcgacgtag acctcgggga cgggtacatt 2100
atgaga 2106

<210> 125

<211> 1971

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccgcaggatc cctacgtgaa ggaagcagaa aatctcaaaa agtatittcaa tgcgggccat	120
agcgatgtgg ccgataacgg caccctgttt ctggggattc ttaagaattg gaaagaggag	180
tctgatagga agattatgca gtcccagatc gtgagcttct atttcaagct gttcaaaaac	240
ttcaaagacg accagtcgat ccaaaaatct gttgagacaa taaaagagga catgaatgtg	300
aagtttttta attcaaacaa aaagaagcgc gacgattttg agaaattaac gaactactcc	360
gtcaccgact tgaacgtaca acgaaaggct attcacgaac taatccaggt catggctgaa	420
ctgagtcctg ccgccaagac tggtaagcgt aaacggagtc agatgctctt tagaggatct	480
ggaggcggaa gcgggggtgg cggcagcggc ggtggaggat cagggtggcg ggggtccggg	540
ggcgggaagtc tgcaggaaat ggggactgcc gacttgggac ctagcagtg cccactccc	600
accaactgta ccatcgagtc ttataatatg aatcctattg tttattggga atatcagatc	660
atgcctcagg ttccagtgtt cactgttgaa gtgaaaaatt acggagtgaa gaactcagag	720
tggatagacg ctgcatataa catatctcac cattactgca atatttccga ccacgtgggc	780
gaccccagca acagtittgtg ggtcagagtg aaagctcgcg tgggccagaa ggagagtgt	840
tatgccaaaa gcgaagaatt cgccgtttgt agagatggca agatcgggcc ccccaaatta	900
gacattcgca aagaagaaaa acaaattatg atcgatatct tccatccctc tgtcttcgtc	960
aacggcgacg aacaggaggt agattatgat ccagagacaa cgtgttacat cagggtatac	1020
aacgtttacg tgaggatgaa tgggtcagag atccagtata agatcctcac tcaaaaggag	1080
gacgactgtg acgaaattca gtgtcaactc gccatcccag tgtcttcgct gaatagccag	1140
tactgcgtgt ctgccgaggg tgtgtcttcac gtttggggag tcacaactga aaagtccaaa	1200
gaagtttgta ttaccatttt taacagctct atcaagggt cctgtggat accagtgggtg	1260
gcggcactgc tgcgttctct tgtactcagc ctggctctca tctgcttcta tattaagaag	1320
atcaaccctc tgaaggagaa gagcatcata ctaccaagt cgcttatctc agtcgtgcgg	1380
tccgccacc tagaaactaa gcccgatca aaatatgtat cctgatcac aagctaccag	1440
ccattttcat tagagaaaga agtcgtgtgc gaggagcctc tgtccccagc aactgtgcca	1500
ggtatgcata cggaggacaa tccgggtaaa gtagagcaca ccgaggagct gtccagcatt	1560
acagaggtcg tcaccacaga ggagaacata cccgatgtgg tgcctggaag tcatctcaca	1620
cctattgagc gtgaatctag cagtcctttg tcttctaate agagtgaacc ggggagtatt	1680
gcattaaact cctaccactc ccggaattgc agcgaaagcg accactcgag aaatgggttt	1740
gataccgata gttcttgtct ggaatccac tcatcactga gcgattctga gtttccgcca	1800
aacaacaagg gcgaaattaa aacggaggga caagagctca tcaccgtcat caaggtcca	1860
accagttttg gttacgacaa gcctcatgtt ttggtggatc tgcttgtgga tgactcaggc	1920

aaggagttccc tcattggata ccgacctaca gaggattcca aagagtttag c 1971

<210> 126

<211> 1503

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

atggccttac cagtgcacgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccgcaggatc cctacgtgaa ggaagcagaa aatctcaaaa agtatttcaa tgcgggccat 120

agcgatgtgg ccgataacgg caccctgttt ctggggattc ttaagaattg gaaagaggag 180

tctgatagga agattatgca gtcccagatc gtgagcttct atttcaagct gttcaaaaac 240

ttcaaagacg accagtcgat ccaaaaatct gttgagacaa taaaagagga catgaatgtg 300

aagtttttta attcaaacia aaagaagcgc gacgattttg agaaattaac gaactactcc 360

gtcaccgact tgaacgtaca acgaaaggct attcacgaac taatccaggt catggctgaa 420

ctgagtcctg ccgccaagac tggtaagcgt aaacggagtc agatgctctt tagaggatct 480

ggaggcggaa gcgggggtgg cggcagcggc ggtggaggat caggtggcgg ggggtccggg 540

ggcggaagtc tgcaggcccc ccctgatact ctctcacagc taccgcccc acagcatccc 600

aagataagac tgtacaatgc cgagcagggtg cttagctggg agcccgtggc actatcaaac 660

agtacgagac ccgtggtgta ccaggtagag ttcaagtaca cagacagcaa gtggtttacc 720

gctgacatta tgagcattgg agtcaattgc actcagatca ccgcaaccga gtgtgacttt 780

acagcagctt caccctccgc cggattccct atggacttca acgtcactct gcggcttcgt 840

gcagaactgg gcgctcttca ttccgcctgg gtgacaatgc cttggttcca gcactatcgg 900

aacgtcaccg tagggccccc tgaaaatatc gaagtaacct ctggagaagg ttcgctgata 960

ataaggttca gctctccgtt tgacattgct gatacatcca ctgcgttctt ctgctactat 1020

gtgcactact gggagaaggg cgggattcaa caagtgaag ggccattcag gagcaacagt 1080

atcagctcgc acaacctgaa acctctcgc gtctattgcc tccaagtga ggctcaactg 1140

ctgtggaaca aaagtaatat ttccgagtt ggccacctgt ctaatatctc ctgttatgag 1200

accatggccg acgcatctac ggagttgcag caggatcatc tcatttctgt gggcacattt 1260

tccctgctgt cgggtcttggc cgggtgcctgt tttttctcgt ttttgaaata ccgcggcttg 1320

atcaaatact ggtttcatac cccaccatca ataccattac agatcgaaga gtatcttaaa 1380

gatccaactc agccaatttt agaggcgctc gataaggact ctagcccgaa ggacgatgtg 1440
tgggattccg tgtccatcat cagctttccc gaaaaggagc aggaagatgt tctgcaaact 1500
ttg 1503

<210> 127

<211> 2343

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 127

atggccttac cagtaccgc cttgtcctcg ccgtggcct tgctgtcca cgccgccagg 60
ccgcaggatc cctacgtgaa agaagccgag aacttaaaga aatatttcaa cgcaggccat 120
tcagacgtcg ctgataatgg aacacttttt ttgggcattc tgaaaaattg gaaggaagaa 180
tcggaccgaa aaattatgca gagccagata gtatcctttt atttcaagtt atttaaaaac 240
ttcaaagacg atcagtctat ccaaaaaagt gtggagacta tcaaggagga catgaatgtg 300
aagtcttcca acagcaataa aaagaaacgg gatgactttg aaaagctcac caattactca 360

gtcactgacg tgaacgtgca gagaaaggcg attcatgagc taatccaagt gatggctgag 420
ctcggagcca acgtgagcgg agagtttgtg aaggaagccg agaatctgaa gaagtatttc 480
aacgtggtc actctgacgt ggcagataac ggcacgctgt tcctggggat cctgaagaat 540
tggaagaag agtccgacag gaagattatg caatcccaga tcgtcagttt ctactttaag 600
cttttcaaga atttcaaaga cgatcagagt atccagaagt ctgtcgagac cataaaagaa 660
gacatgaatg taaagttttt taattcaaac aaaaagaagc gtgacgattt cgaaaaactc 720
accaactact ccgttacaga tctgaacgtt cagagaaaag ccattcacga gttgatccaa 780

gttatggccg agctctctcc tgcagctaag acaggtaaga ggaaacggag ccagatgctg 840
tttcgcggtt ctggaggcgg aagcgggggt ggcggcagcg gcggtggagg atcaggtggc 900
gggggggtccg ggggcggaag tctgcaggaa atggggactg ccgacttggg acctagcagt 960
gtccccactc ccaccaactg gaccatcgag tcttataata tgaatcctat tgtttattgg 1020
gaatatcaga tcatgcctca ggttcacgtg ttcactgttg aagtgaaaaa ttacggagtg 1080
aagaactcag agtggataga cgcttgcata aacatatctc accattactg caatatttcc 1140
gaccacgtgg gcgacccag caacagtttg tgggtcagag tgaaagctcg cgtgggccag 1200

aaggagagtg cttatgcca aagcgaagaa ttcgccgttt gtagagatgg caagatcggg 1260

cccccaaat tagacattcg caaagaagaa aaacaaatta tgatcgatat ctccatccc 1320
tctgtcttcg tcaacggcga cgaacaggag gtagattatg atccagagac aacgtgttac 1380
atcagggtat acaacgttta cgtgaggatg aatgggtcag agatccagta taagatcctc 1440
actcaaaagg aggacgactg tgacgaaatt cagtgtcaac tcgccatccc agtgtcttcg 1500
ctgaatagcc agtactgcgt gtctgccgag ggtgtgcttc acgtttgggg agtcacaact 1560
gaaaagtcca aagaagtttg tattaccatt tttaacagct ctatcaaggg ctccctgtgg 1620

ataccagtgg tggcggcact gctgtgttc ctgtactca gcctggcttt catctgcttc 1680
tatattaaga agatcaaccc tctgaaggag aagagcatca tactaccaa gtctgttacc 1740
tcagtctgctc ggiccgccac cctagaaact aagcccgaat caaaatatgt atccctgac 1800
acaagctacc agccattttc attagagaaa gaagtcgtgt gcgaggagcc tctgtcccca 1860
gcaactgtgc caggtatgca tacggaggac aatccgggta aagtagagca caccgaggag 1920
ctgtccagca ttacagaggt cgtcaccaca gaggagaaca taccgatgt ggtgcctgga 1980
agtcattca cacctattga gcgtgaatct agcagtcctt tgtcttctaa tcagagtga 2040

ccggggagta ttgcattaaa ctctaccac tcccgaatt gcagcgaaag cgaccactcg 2100
agaaatgggt ttgataccga tagttcttgi ctggaatccc actcatcact gagcgattct 2160
gagtttccgc caaacaaca gggcgaaatt aaaacggagg gacaagagct catcacgctc 2220
atcaaggctc caaccagttt tggttacgac aagcctcatg ttttgggtgga tctgcttgtg 2280
gatgactcag gcaaggagtc cctcattgga taccgaccta cagaggattc caaagagttt 2340
agc 2343

<210> 128

<211> 1875

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 128

atggccttac cagtaccgc ctgtctctg ccgtggcct tgctgtcca cgccgccagg 60
ccgcaggatc cctactgaa agaagccgag aacttaaaga aatatttcaa cgcaggccat 120
tcagacgtcg ctgataatgg aacacttttt ttgggcattc tgaaaaattg gaaggaagaa 180
tcggaccgaa aaattatgca gagccagata gtatcctttt atttcaagtt atttaaaaac 240
ttcaaagacg atcagtctat ccaaaaaagt gtggagacta tcaaggagga catgaatgtg 300

aagttcttca acagcaataa aaagaaacgg gatgactttg aaaagctcac caattactca 360

gtcactgata tgaacgtgca gagaaaggcg attcatgagc taatccaagt gatggctgag 420

ctcggagcca acgtgagcgg agagtttttg aaggaagccg agaatctgaa gaagtatttc 480

aacgctggtc acitctgacgt ggcagataac ggcacgctgt tcctggggat cctgaagaat 540

tggaaagaag agtccgacag gaagattatg caatcccaga tcgtcagttt ctactttaag 600

cttttcaaga atttcaaaga cgatcagagt atccagaagt ctgtcgagac cataaaagaa 660

gacatgaatg taaagttttt taattcaaac aaaaagaagc gtgacgattt cgaaaaactc 720

accaactact ccgttacaga tctgaacgtt cagagaaaag ccattcacga gttgatccaa 780

gttatggccg agctctctcc tgcagctaag acaggtaaga ggaaacggag ccagatgctg 840

tttcgcggtt ctggaggcgg aagcgggggt ggcggcagcg gcggtggagg atcaggtggc 900

gggggggtccg ggggcggaag tctgcaggcc cccctgatac ctctctcaca gctacccgcc 960

ccacagcadc ccaagataag actgtacaat gccgagcagg tgcttagctg ggagcccgtg 1020

gcactatcaa acagtacgag acccgtgggtg taccaggtac agttcaagta cacagacagc 1080

aagtggttta ccgtgacat tatgagcatt ggagtcaatt gcactcagat caccgcaacc 1140

gagtgtgact ttacagcagc ttcaccctcc gccggattcc ctatggactt caacgtcact 1200

ctgcggcttc gtgcagaact gggcgtctct cattccgcct ggggtgacaat gccttggttc 1260

cagcactatc ggaacgtcac cgtaggggccc cctgaaaata tcgaagtaac ccctggagaa 1320

ggttcgtgta taataagggt cagctctccg ttgacattg ctgatacadc cactgcgttc 1380

ttctgtact atgtgacta ctgggagaag ggcgggattc aacaagtga aggccattc 1440

aggagcaaca gtatcagctc cgacaacctg aaaccttttc gcgtctattg cctccaagtg 1500

caggctcaac tgcgtggaa caaaagtaat attttccgag ttggccacct gtctaatac 1560

tcctgttatg agaccatggc cgacgcactc acggagttgc agcaggtcat cctcatttct 1620

gtgggcacat ttccctgct gtcggttctg gccggtgcct gttttttct cgttttgaaa 1680

taccgcggt tgatcaaata ctggtttcat accccacct caataccatt acagatcgaa 1740

gagtatctta aagatccaac tcagccaatt ttagaggcgc tcgataagga ctctagcccc 1800

aaggacgatg tgtgggattc cgtgtccatc atcagctttc ccgaaaagga gcaggaagat 1860

gttctgcaaa ctttg 1875

<210> 129

<211> 1890

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccggtgcgat cttcaagccg gacaccctca gacaagccag tggcacacgt gtagcgaac	120
ccacaagctg aggggcagct ccagtggctc aatcggcgtg ccaacgcctt gtagccaat	180
ggggtcgagc ttagggacaa ccaacttgtg gtaccctcgg aaggattata cttgatttac	240
agtcaggtgc tgttcaaagg acagggtgc ccttcacac atgttctgct cactcacacg	300
atctcccga ttgcagtgc ttatcagacc aagggtcaact tgctaagcgc tatcaaaagt	360
ccatgtcaga gagagacccc ggagggtgct gaggctaagc cttggtacga acctatttat	420

ctgggcggag tctttcaact ggaaaaaggt gatagactga gcgcagagat caataggccc	480
gattacctgg acttcgccga atccggccag gtttatittg ggataatcgc cctctctgga	540
ggcgggaagcg ggggtggcgg cagcggcggg ggaggatcag gtggcggggg gtccgggggc	600
ggaagtctgc agttggtacc ccatcttggc gaccgagaga aacgggatag tgtctgtccc	660
caaggaaat atatacacc acagaataac tctatctgct gcactaagt ccataaagga	720
acgtaccttt ataacgactg cccaggcccc ggccaagata ctgactgcag agagtgcgag	780
tctgggagct tcaccgcctc cgagaatcac ttgagacatt gcctgagttg tagcaagtgc	840

aggaaggaga tggggcaggt tgagatctca tcatgtaccg ttgatcgga caccgtctgt	900
ggatgccga aaaatcagta tcggcattat tgggccgaaa acctatttca gtgttttaac	960
tgttctttgt gcctgaacgg aacagtccac ctgagttgcc aggaaaaaca gaatacagtt	1020
tgcacttgcc acgtggctt ttttctccgc gagaacgaat gtgtgtcctg ttccaattgt	1080
aagaagtctc tagaatgtac aaagctgtgt ctgccccaaa tcgagaacgt gaaaggaact	1140
gaggacagtg gtacaaccgt gttgtgcct ctggtgatct tcttcgggct ctgcctctc	1200
agtctgcttt tcattgggct aatgtaccgg taccagcgtt ggaaatctaa gttatactca	1260

attgtctgtg ggaagtccac ccctgagaag gaaggagaac tggaaggtac taccacaaaa	1320
ccactggctc caaacccctc cttctctcct acaccggct ttactcttac cctgggcttc	1380
tcaccgtgac ccagctcaac gttcaccagc tcgagcacat acaccctgg cgattgtccc	1440
aacttcgcag caccaaggcg tgaagtggcc ccaccctacc aggggtgctga tccaatactt	1500
gccaccgcat tagccagcga tccgattcct aatcctttac agaagtggga ggattcggcc	1560
cacaaacccc agagcctgga cactgacgac cccgccacgc tgtatgctgt ggtcgagaat	1620

gtaccgcctc tcagatggaa ggaattttgt aggcgactgg gcctgtccga tcacgagatc 1680

gacagactgg agttgcaaaa tggtcgatgc ctccgggagg ccagtacag catgctggct 1740

acatggagga ggcgcacacc tcgcaggag ggcactcttg aattgctggg acgcgtgctc 1800

agagatatgg acttactcgg atgtcttgaa gacattgaag aggcgctctg cgcccagca 1860

gccctgcctc cggcaccatc cctgctcaga 1890

<210> 130

<211> 1929

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccggtgcgat cttcaagccg gacaccctca gacaagccag tggcacacgt gtagcgaac 120

ccacaagctg aggggcagct ccagtggctc aatcggcgtg ccaacgcctt gtagccaat 180

ggggtcgagc ttagggacaa ccaacttgtg gtaccctcgg aaggattata cttgatttac 240

agtcaggctg tgttcaaagg acagggtgc cttccacac atgttctgct cactcacag 300

atctcccga ttgcagtgc ttatcagacc aaggtaact tgctaagcgc tatcaaagt 360

ccatgtcaga gagagacccc ggagggtgct gaggctaagc cttggtacga acctatttat 420

ctgggcggag tctttcaact ggaaaaaggt gatagactga gcgcagagat caataggccc 480

gattacctgg acttcgccga atccggccag gtttattttg ggataatcgc cctctctgga 540

ggcgggaagcg ggggtggcgg cagcggcggg ggaggatcag gtggcggggg gtccgggggc 600

ggaagtctgc agctgcctgc ccaggtcgt tttacaccat atgcacctga gcctggttcc 660

acgtgtaggc ttagggagta ctacgatcaa accgctcaga tgtgtgtc caagtgtagt 720

ccaggccagc acgcaaaagt cttttgtaca aagacgtcag ataccgtgtg cgacagctgc 780

gaagatagca cctataccca gctgtggaat tgggttccc aatgtttgtc ttgtggctcc 840

cgtgtctcta gtgaccagt ggaaacacag gcctgcactc gggaacagaa ccgtatttgt 900

acctgcaggc ccggttggtg ctgcgcactg tccaaacaag aggggtgtag actgtgtgcc 960

cctttgcga agtgtcgtcc aggtctcggg gtggcaagac ctggaacaga gacttcagac 1020

gtcgtttgta agccctgcgc ccctggcaca ttctccaata ccacctatc taccgacata 1080

tgcagacccc accaaatatg caacgtggtg gctatccctg ggaacgcctc catggacgt 1140

gtttgcactt ccactttctc cactcgggtct atggctcccg gtgccgtgca ttaccccaa 1200
cccgtgagca ctcggagcca acacacacag ccaacacccg agccaagtac cccccgagt 1260
accagcttcc tactcccat gggcccatct ccaccgctg agggatctac cggggatitt 1320

gctctgcctg tcgggctaata cgtcgggggtg acggcgctcg gattgctcat tatcggagtg 1380
gtaaactgcg tgattatgac tcaggtgaaa aagaagcctt tatgcctcca gagagaagcg 1440
aaagtcccc acctgcctgc agacaaggcc aggggtacac agggcccga acagcaacat 1500
ctgctgatca cggccccctc ttcaagctcc agcagcctgg aatccagtgc cagtgcactt 1560
gatcggcgcg caccaacgcg aaaccagccc caggccccctg gggtagaggc atcaggcgct 1620
ggagaagcgc gcgctagcac aggcagttcc gattccagcc ctggagggca tggaacacag 1680
gtaaatgtca cctgcatcgt taatgtgtgc tcgtcctcgg accacagctc tcaatgttca 1740

agccaggcct caagcactat gggcgacact gatagctctc cctccgagtc accgaaggac 1800
gagcaggctc catttagtaa agaggagtgt gccttcgaa gtcagctgga gacaccagaa 1860
acctgcttg ggtctactga agagaaacca ctccctcttg gcgtgccaga tgcgggaatg 1920
aagccgtcg 1929

<210> 131
<211> 2256
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 131

atggccttac cagtaccgc cttgtctctg ccgtggcct tgctgtcca cgccgccagg 60

ccggcgctg tcagaagcct caactgcacg ctgagggact cacagcaaaa gagcctggtc 120
atgagtggcc cctacgagct gaaagcactc caccttcagg ggcaggacat ggaacaacag 180
gtggttttct ccatgtcttt cgtacaggga gaggagtcta acgataagat ccccgtagct 240
ttgggcttaa aagagaaaaa cctgtatctg agctgtgtgc taaaggacga taagcccaca 300
cttcagctcg agtccttga tccaaaaaat tatccaaaga agaaaatgga aaagcggttt 360
gtgtttaaca agattgagat taataacaaa ttggaattcg aatcagccca gttccctaat 420
tggtacatca gtacctctca agccgaaaat atgccgtgtg ttctgggagg gaccaagggt 480

ggccaggata taacagactt cactatgcag tttgtctcgt cctctggagg cggaagcggg 540
ggtggcggca gcggcggtgg aggatcaggt ggcggggggt ccggggggcg aagtctgcag 600

ctcgaggccg ataagtgcaa agaaagagag gaaaaaatca ttctggtttc tagcgccaac 660
gaaatcgatg tccgcccttg tccactgaat cctaacgagc ataaggggac tataacatgg 720
tataaggacg acagcaagac ccttgtgtct acagaacaag caagcaggat acaccagcac 780
aaagaaaagc ttiggtttgt accagcaaag gtcgaggaca gcgggcatta ttattgctg 840
gtacgaaaca gttcttactg cctcagaatc aagatttccg ctaagtttgt cgagaacgaa 900

cctaacttat gttacaacgc acaggctatt tttaaacaga agtcccagt tgctggggat 960
ggcggcctgg tgtgtcccta catggagttt tttaaaaatg agaataatga gctacctaaa 1020
ctgcaatggt acaaggactg caaacccctt ttgctcgaca atattcactt cagcggagtg 1080
aaagatcggc tgatttgtat gaacgtggct gagaaacacc gcgggaacta tacatgccac 1140
gcctcttata cgtacctggg caagcagtac ccgataccta gagtgttga atttataaca 1200
ctggaagaga acaagccaac tcgtcctgtc atagtatccc ccgcaaacga aacctggag 1260
gtggacttgg gtctcagat ccagctgatt tgcaatgtta ccgggcaatt gagtgatatc 1320

gcctattgga agtggaatgg ttctgtcatt gacgaagacg atccagtgtt aggagaggac 1380
tattatagcg tagaaaaatc tgcaacaag aggcgggtcga ctctgataac tgtcctgaac 1440
atcagtgaga tcgagagccg attttataaa catccattca catgtttcgc caaaaatata 1500
cacgggatcg acgccgcta cattcagctg atctaccccg taaccaatit ccagaagcac 1560
atgatcgga tatgcgtgac gctaaccgtg atcattgttt gctcagtgtt catttacaag 1620
atcttcaaga tcgacatcgt cctttggtat agggatagct gttacgactt tctgcccatt 1680
aaggcatcgg atggcaaac ctacgacgt tacatcttgt acccaaagac cgtgggagaa 1740

ggctcaacct ccgactgtga cattttcgtc tttaaaggtgc tccctgaggt cctcgagaaa 1800
cagtgtggct ataaactgtt catctatggc cgggatgact acgtgggcga ggatatagtt 1860
gaagtcataa atgaaaatgt taagaaatca cggaggetga tcatcattct agtgcgggag 1920
acctcaggtt tticctggct cggcggtctc tcagaggagc agattgcgat gtacaacgct 1980
ctggtgcaag atggaatcaa ggtggttctg ttggagctcg aaaagatcca ggattacgag 2040
aaaatgcccc agagcattaa gttcatcaaa caaaaacacg gagccattag atggagtgg 2100
gatttcacgc aaggaccgca gtccgccaag acacgtttct ggaaaaacgt gcgtatcat 2160

atgcccgctg agaggagatc cccctccagt aaacatcagc tgttatctcc ggcgactaag 2220
gaaaagcttc agcgcaagc ccatgttcct cttgga 2256

<210> 132

<211> 2250

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

atggccttac cagtgaccgc cttgtctctg ccgctggcct tgctgtcca cgccgccagg	60
ccggcgctg tcagaagcct caactgcacg ctgagggact cacagcaaaa gagcctggtc	120
atgagtggcc cctacgagct gaaagcactc caccttcagg ggcaggacat ggaacaacag	180
gtggttttct ccatgtcttt cgtacaggga gaggagtcta acgataagat ccccgaggct	240
ttgggcttaa aagagaaaaa cctgtatctg agctgtgtgc taaaggacga taagcccaca	300
cttcagctcg agtccgttga tccaaaaaat tatccaaaga agaaaatgga aaagcggttt	360
gtgtttaaca agattgagat taataacaaa ttggaattcg aatcagccca gtccctaata	420
tggtacatca gtacctctca agccgaaaat atgccggtgt ttctgggagg gaccaagggt	480
ggccaggata taacagactt cactatgcag ttgtctctgt cctctggagg cggaagcggg	540
ggtggcggca gcggcggtgg aggatcaggt ggccgggggt ccgggggcgg aagtctgcag	600
tccgagcggg gcgatgattg gggcttagat accatgcggc agattcaggt gttcgaagac	660
gagcctgtc gcattaaatg cccgtctttt gagcacttcc tgaagtttaa ttacagcact	720
gtcactccg caggactcac actgatctgg tattggacac gccaagacag agatctggag	780
gagccatta attttaggt ccccgagaac aggatctcta aggagaagga cgtgctgtgg	840
tttcggccga cactactgaa cgatactggg aattacacat gtatgcttcg aaatactacc	900
tattgtcca aggtggcttt tccacttgag gtggtgcaga aagacagctg ttttaatagc	960
ccaatgaaac tgcccgtgca caagctgtac atcgaatatg gcatacagag aatcacatgc	1020
cctaacgtcg acggctactt ccctagctca gtaagccga ccataacttg gtatatgggc	1080
tgctataaaa tacagaactt caataatgta atccccgagg gtatgaactt gagtttctg	1140
atcgactga tatctaaca cggaactac acctgtgtgg tgacttatcc cgagaacgga	1200
cgcacattcc atttgacaag gacgttaact gtcaaggtag tgggtagtcc taagaatgca	1260
gttcctcccg tgattcacag ccctaataatg cacgtggtgt atgaaaaga accaggtgaa	1320
gaactctga tcccctgcac ggtgtacttc tcttttttaa tggactcccg taatgaagtt	1380
tggtggacca tcgacggcaa aaaactgat gatattacca tcgacgtgac aatcaacgag	1440
agcatttcac atagtcggac cgaagatgag acaagaaccc agattcttag cataaaaaaa	1500
tgacttctg aagacctgaa gcgcagttac gtatgtcacg cgcgatccgc aaaaggggaa	1560
gttgccaagg ctgccaaggt gaagcagaaa gtcctgccc cacggtacac cgtagagctg	1620

gcctgtggct tcggagctac ggTTTTgctg gttgttatcc ttatcgtcgt ctatcatgtg 1680
tactggttgg agatggtgct tttttatcgg gccatttcg ggaccgatga gacgattcta 1740
gacggaaagg agtacgatat ttacgtctcg tacgccagaa atgcggagga agaggaattc 1800
gtgctcttaa ccctgagggg agtactggaa aacgagtttg gctacaagtt gtgtatTTTT 1860

gacagagatt cactgccagg aggaattgtc actgacgaga cactctcatt catccagaaa 1920
tctaggaggt tgctcgttgt cctgagtcga aattatgtgc tccaaggcac ccaggccttg 1980
ctagaactga aggcgggggt tgaaaacatg gcctctcgcg ggaacatcaa cgtaattctg 2040
gtgcagtaca aagcagtga ggagacaaaa gttaaagagc tgaaacgagc caagacagtc 2100
ctcactgtca tcaagtggaa aggtgaaaaa tcaaagtatc cacaaggag attctggaag 2160
cagcttcaag tcgctatgcc cgtgaagaag tccccccgct gttcctctc ggacgagcag 2220
ggcctgagct acagctctct caagaatgtc 2250

<210> 133

<211> 2301

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 133

atggccttac cagtgaccgc cttgtctctg ccgtggcct tgctgtcca cgccgccagg 60
ccgaactacc caaaaaaaaa gatggagaag cggtttgttt ttaacaagat tgagatcaac 120
aataagctgg aattcgagtc tgcgcagttc ccaactgggt atattagcac atcgcaagca 180
gaaaatatgc ccgtgttctt cggcgggaacc aaaggcgggc aggatatcac agactttacg 240
atgcagttcg tgcattctgg tgggtggtgga agcggcgggg gaggcagtg ggagggcggg 300

tccgccccag tgaggctcct gaactgtacc ttaagagact cacagcaaaa gtccctggtc 360
atgtctggcc cctacgaact gaaagccctt cacctgcagg ggcaagatat ggagcagcag 420
tgggttttca gcatgagttt tgtacagggc gaagagagta atgacaagat acctgtggct 480
ctaggactca aggaaaaaaa tttgtatctc agctgcgtcc tgaaggacga taaacctact 540
cttcagttgg agtccgtcga tccgaaatct ggaggcggaa gcgggggtgg cggcagcggc 600
ggtggaggat caggtggcgg ggggtccggg ggcggaagtc tgcagctcga ggccgataag 660
tgcaaagaaa gagaggaaaa aatcattctg gtttctagcg ccaacgaaat cgatgtccgc 720

ccctgtccac tgaatcctaa cgagcataag gggactataa catggtataa ggacgacagc 780

aagacccttg tgcttacaga acaagcaagc aggatacacc agcacaaga aaagctttgg 840
 tttgtaccag caaaggtcga ggacagcggg cattattatt gcgtggtacg aaacagttct 900
 tactgcctca gaatcaagat ttccgctaag ttgtcgaga acgaacctaa cttatgttac 960
 aacgcacagg ctatitttaa acagaagctc ccagttgctg gggatggcgg cctgggtgtg 1020
 ccctacatgg agttitttaa aaatgagaat aatgagctac ctaaactgca atggtacaag 1080
 gactgcaaac ccttttctg cgacaatatt cacttcagcg gagtgaaga tcggctgatt 1140

glgatgaacg tggctgagaa acaccgctgg aactatacat gccacgcctc ttatacgtac 1200
 ctgggcaagc agtaccgat cactagagtg attgaattta taacactgga agagaacaag 1260
 ccaactcgtc ctgtcatagt atccccgca aacgaaacca tggaggtgga cttgggttct 1320
 cagatccagc tgatttgcaa tgttaccggg caattgagtg atatcgcta ttggaagtgg 1380
 aatggttctg tcattgacga agacgatcca gtgttaggag aggactatta tagcgtagaa 1440
 aatcctgcga acaagaggcg gtcgactctg ataactgtcc tgaacatcag tgagatcgag 1500
 agccgatttt ataaacatcc attcacatgt ttgcctaaaa atacacacgg gatcgacgcc 1560

gcctacattc agctgatcta ccccgtaacc aatttcaga agcacatgat cgggatatgc 1620
 gtgacgctaa ccgtgatcat tgtttgctca gtgttcattt acaagatctt caagatcgac 1680
 atcgtccttt ggtataggga tagctgttac gactttctgc ccattaaggc atcggatggc 1740
 aaaacctacg acgtttacat cttgtacceca aagaccgtgg gagaaggctc aacctccgac 1800
 tgtgacattt tcgtctttaa ggtgtctcct gaggtcctcg agaaacagtg tggctataaa 1860
 ctgttcattc atggccggga tgactacgtg ggcgaggata tagttgaagt cataaatgaa 1920
 aatgttaaga aatcacggag gctgatcatc attctagtgc gggagacctc aggtttttcc 1980

tggctcggcg gtcctcaga ggagcagatt gcgatgtaca acgctctggt gcaagatgga 2040
 atcaaggtagg ttctgttga gtcgaaaaag atccaggatt acgagaaaat gcccagagac 2100
 attaagttca tcaaacaaaa acacggagcc attagatgga gtggtgattt cacgcaagga 2160
 ccgcagtccg ccaagacacg tttctggaaa aacgtgcgct atcatatgcc cgtgcagagg 2220
 agatccccct ccagtaaaca tcagctgtta tctccggcga ctaaggaaaa gcttcagcgc 2280
 gaagcccatg ttctcttgg a 2301

<210> 134

<211> 2295

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 134

atggccttac cagtaccgc cttgtcctg ccgtggcct tgctgtcca cgccgccagg	60
ccgaactacc ccaaaaaaa gatggagaag cggtttggtt ttaacaagat tgagatcaac	120
aataagctgg aattcgagtc tgcgcagttc ccaactggt atattagcac atcgcaagca	180
gaaaatatgc ccgtgttctt cggcgggaacc aaaggcgggc aggatatcac agactttacg	240
atgcagttcg tgicactctg tgggtggtgga agcggcgggg gaggcagtg ggagggcggg	300
tccgccccag tgaggtccct gaactgtacc ttaagagact cacagcaaaa gtccctggtc	360
atgtctggcc cctacgaact gaaagccctt cacctgcagg ggcaagatat ggagcagcag	420
gtggttttca gcatgagttt tgtacagggc gaagagagta atgacaagat acctgtggct	480
ctaggactca aggaaaaaga ttgtatctc agctgcgtcc tgaaggacga taaacctact	540
cttcagttgg agtccgtcga tccgaaatct ggaggcggaa gcgggggtgg cggcagcggc	600
ggtggaggat caggtggcgg ggggtccggg ggcggaagtc tgcagtcga gcggtgcgat	660
gattggggct tagataccat gcggcagatt caggtgttcg aagacgagcc tgctgcatt	720
aatgccccgc tctttgagca ctctctgaag tttaattaca gcactgtca ctccgcagga	780
ctcacactga tctggtattg gacacgcaa gacagagatc tggaggagcc cattaatttt	840
aggctccccg agaacaggat ctctaaggag aaggacgtgc tgtggtttcg gccgacacta	900
ctgaacgata ctgggaatta cacatgtatg ctctgaaata ctacctattg ctccaagggtg	960
gcttttccac ttgaggtggt gcagaaagac agctgtttta atagcccaat gaaactgccc	1020
gtgcacaagc tgiacatcga atatggcata cagagaatca catgccctaa cgtcgacggc	1080
tacttccta gtcagttaa gccaccata acttggata tgggctgcta taaaatacag	1140
aacttcaata atgtaatccc cgagggtatg aacttgagtt tctgatcgc actgatatct	1200
aacaacggga actacacctg tgtgttgact tatcccgaga acggacgcac attccatttg	1260
acaaggacgt taactgtcaa ggtagtgggt agtcctaaga atgcagttcc tcccgtgatt	1320
cacagcccta atgatcacgt ggtgtatgaa aaagaaccag gtgaagaact cctgatcccc	1380
tgcacggtgt acttctcttt tttaatggac tcccgtaatg aagtttggtg gaccatcgac	1440
ggcaaaaaac ctgatgat ataccatcgac gtgacaatca acgagagcat ttcacatagt	1500
cggaccgaag atgagacaag aaccagatt ctagcataa aaaaagtgac ttctgaagac	1560
ctgaagcgca gttacgtatg tcacgcgcga tccgcaaaag gggaagttgc caaggctgcc	1620
aaggtgaagc agaaagtccc tgccccacgg tacaccgtag agctggcctg tggcttcgga	1680
gctacggttt tgctggttgt tacccttacc gtcgtctatc atgtgtactg gttggagatg	1740

gtgctttttt atcgggcccc tttcgggacc gatgagacga ttctagacgg aaaggagtac 1800
gataatttacg tctcgtacgc cagaaatgcg gaggaagagg aattcgtgct cttaaccttg 1860
aggggagtagc tggaaaacga gtttggctac aagtgtgtga tttttgacag agattcactg 1920
ccaggaggaa ttgtcactga cgagacacac tcattcatcc agaaatctag gaggttgctc 1980
gttgtcctga gtccaaatta tgtgtcctca ggcacccagg ccttgctaga actgaaggcg 2040

gggcttgaaa acatggcctc tcgcggaac atcaacgtaa ttctgggtgca gtacaaagca 2100
gtgaaggaga ccaaagttaa agagctgaaa cgagccaaga cagtcctcac tgtcatcaag 2160
tggaaagggtg aaaaatcaaa gtatccacaa gggagattct ggaagcagct tcaagtcgct 2220
atgcccgtaga agaagtcctc ccgtcggttc tcctcggacg agcagggcct gagctacagc 2280
tctctcaaga atgtc 2295

<210> 135

<211> 2037

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

atggccttac cagtgaccgc cttgtccttg ccgtggcct tgctgtcca cgccgccagg 60
ccggtgccgc ccgggaaga tagcaaggat gtggctgtc ctcacaggca gccactgaca 120
agcagcgaga gaatcgacaa gcaaataagg tatattcttg atggaatcag cgcgctgcga 180
aaggagacat gtaacaagtc gaatatgtgc gactcttcca aagaagcact tgctgaaat 240
aatctgaacc tccaaaaat ggccgagaaa gacggctgct ttcagtcgg ttttaacgag 300
gagacttggt tagtaaagat tataacgggc ttgttggaat tcgaagtcta ctagaatac 360
ctccaaaata gattcgagag tagtgaggaa caggcccgcg ctgttcagat gtcaacaaaa 420

gtgttgatcc aattcctgca gaaaaagcc aagaacttag atgcaatcac cacacctgac 480
cccactacca atgcctctct gctcaccaag ctgcaagccc agaaccagtg gctgcaggac 540
atgactacc atctaattct gcggtctttt aaggagtcc tccagtcac cctgcgtgca 600
cttcggcaga tgctggagg cggaagcggg ggtggcggca gcggcggtgg aggatcaggt 660
ggcggggggt ccgggggcgg aagtctgcag cttgcacaa gacgctgtcc ggctcaggag 720
gtcgtaggg gagtgtgac ctcgtgccg ggcgactccg tgacctgac atgtcctgga 780
gtggagcctg aggacaacgc aacagttcac tgggtgtac ggaagccgc cgctggctcc 840

catccttcca ggtgggcccgg gatggggcgc agactgcttc tcagatcagt gcagttacat 900
gatagcggta attacagctg ctaccgcgct ggaaggccgg caggcactgt gcacctccta 960
gtggatgttc cacctgagga gccacagttg agctgctttc gaaaaagtcc cttgtctaac 1020
gtcgtatgcg agtggggccc tagatcaact cctccctca ccaccaaagc ggttctcctc 1080
gtacgtaagt tccaaaactc tctgccgaa gattttcaag agccatgtca gtatagccag 1140
gagagtcaga agttctcatg ccagcttgca gtcccggagg gtgactcadc cttctatatt 1200
gttagtatgt gcgtgcctc gtctgtgggg tctaagtta gcaagactca aacttttcag 1260

ggctgcggca tcttccaacc agacccccct gccaacatta cagtaccgc agttgccaga 1320
aaccttaggt ggttgagcgt gacgtggcag gatccccatt cctggaattc atcattctac 1380
agactcgggt tcgagctccg atacagggcg gaacgtagca agacattcac cacgtggatg 1440
gtcaaagacc tgcagcacca ctgtgtaatc catgacgctt ggagcggctc gcgccacgtg 1500
gtccagctgc gggcacaaga ggaattcggc cagggtgaat ggagtgaatg gtctcctgag 1560
gctatgggca ctccgtggac cgaatctcgg tctccaccag ccgaaaacga agtgtccacc 1620
cctatgcagg ctctgactac taataaggat gacgataata tcttgtttag ggactccgca 1680

aatgctacat cactgcctgt acaggattcc agtagtgctc ccctaccaac ctttttagtc 1740
gccggagggt ctctggcgtt cgggacgttg ctctgtatag ccattgtgct gcgtttcaaa 1800
aagacctgga aactgcgcgc cttaaaggag ggaaaaacaa gcatgcaccc cccatattct 1860
cttgggcagc tggtgcccga acggcccaga ccaacaccag tcctgggtgcc tcttatatcc 1920
ccccccgtga gcccctctag cctgggcagt gacaatacca gtagccataa taggcccgcac 1980
gcccagagacc ctgcctcccc atacgataac tcaaacacag attatTTTTT tccccgg 2037

<210> 136

<211> 3378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

atggccttac cagtaccgc cttgtctctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
ccggtgccgc ccgggaaga tagcaaggat gtggctgctc ctacaggca gccactgaca 120
agcagcgaga gaatcgaca gcaataagg tatattcttg atggaatcag cgcgctgcga 180
aaggagacat gtaacaagtc gaatatgtgc gactcttcca aagaagcact tgctgaaaat 240
aatctgaacc tcccaaaaat ggccgagaaa gacggctgct ttcagtcagg tttaacgag 300

gagacttgtt tagtaaagat tataacgggc ttgttggaat tcgaagtcta cctagaatac 360

ctccaaaata gattcgagag tagtgaggaa caggcccgcg ctgttcagat gtcaacaaaa 420

gtgttgatcc aattcctgca gaaaaaagcc aagaacttag atgcaatcac cacacctgac 480

cccactacca atgcctctct gctcaccaag ctgcaagccc agaaccagtg gctgcaggac 540

atgactacce atctaattct gcggtctttt aaggagtcc tccagtcac cctgcgtgca 600

cttcggcaga tgtctggagg cggaagcggg ggtggcggca gcggcgggtg aggatcaggt 660

ggcggggggt ccgggggcgg aagtctgcag gaactcctgg acccctgcgg gtatatagc 720

cccaggtctc ccgtggtgca actgcattct aacttcaccg cagtttgtgt gctcaaagaa 780

aagtgtatgg attacttcca tgtaacgcc aactacattg tgtggaaaac taatcatttt 840

acgataccaa aggagcagta cacaattatc aacagaaccg catcatccgt cacatttacc 900

gatatcgct ccttgaacat tcagctgaca tgtaatatct taacattcgg tcaactggaa 960

caaacgtgt atggcatcac catcatctct ggacttcctc cagaaaaacc caaaaatttg 1020

tcgtgtatcg tgaatgaggg aaaaaaatg cgctgtgaat gggacggggg ccgggagact 1080

cacctcgaga cgaacttcac ccttaagtca gagtgggcga cacataaatt tgccgactgc 1140

aaagcaaaga gagatacccc cacttcctgc accgtcgact attcaactgt gtacttcgtc 1200

aacattgagg tgtgggtgga ggccggagaat gcccttggca aggttacttc cgaccacatc 1260

aactttgatc ccgtctacaa ggtgaaaccg aaccacccc acaacctgtc cgtcattaat 1320

tcagaggagc taagttctat actcaagtta acttgacga atccctccat aaagagtgt 1380

attattctca agtataacat ccaatatagg actaaagatg cttcaacctg gtcacagatc 1440

ccaccggagg acaccgcctc tacaaggtca tcgttcaccg tgcaggatct taagcctttc 1500

accgagtatg tggtcagaat ccgatgcatg aaagaggacg gcaaggggta ttggagcgat 1560

tggagcgaag aagcttcggg cattacctac gaggacaggc cttcgaaagc accttctttc 1620

tggtacaaaa tcgaccttc tcacactcag ggctaccgga ccgtgcagct tgtgtggaag 1680

actttgccac cattcgagge aaatggaaag atactggatt atgaggtcac actgaccgc 1740

tggaaaagtc acttcagaa ctatacagta aacgccacca aactgacagt caatctcact 1800

aacgatagat atttagcaac cctgactgta cgaaacctgg tgggaaaatc tgacgccgcg 1860

gtactgacta tccctgcttg tgactttcag gctaccacc ctgttatgga tctgaaggcc 1920

ttccctaagg ataacatgct atgggtcgag tggaccacac caagggaaag cgtcaaaaag 1980

tatattctcg agtgggtgct tctgagcgac aaggcccat gtattacaga ctggcaacag 2040

gaggacggga cagttcatcg gacatatctg cgcggcaatc tagctgaaag taaatgctac	2100
cttatcaccg tcacgccagt ctaccccgac ggccccggct ctccagagtc aatcaaggct	2160
tacctaaagc agggccctcc ctctaagggg ccaactgtga gaacaaaaaa ggtaggtaag	2220
aatgaagccg tcctggagtg ggatcaactg ccagtggacg tacagaacgg ttcatctgcg	2280
aactacacca tcttttacag gacgatcatt gggaatgaga cagcagtga cgtggattct	2340
tcccataccg aatacacgct cagcagtctg acgtcggaca cattgtacat ggtcaggatg	2400
gctgcatata cagacgaagg aggggaaggat gggcctgagt tcacctttac caccctaag	2460
ttcgctcagg gcgagattga agcaattgtg gtgcccgtat gcctggcctt tctccttacg	2520
acactgctgg gtgttctctt ttgctttaat aagcgggacc tcatcaagaa acacatttgg	2580
cctaattgtc ccgacccag caaaagtcac atagcccagt ggagccctca tactcccccc	2640
cgtcataatt ttaatagcaa ggatcagatg tacagcgacg gcaattttac agacgtgtcc	2700
gtcgtcgaaa tagaagctaa tgataagaag ccttttctg aagacctgaa atccttggac	2760
ttattcaaaa aggagaagat caataccgaa gggcactcct cagggatagg gggcagcagt	2820
tgcattgctt catcccgctc ctctatcagc tccagcgatg agaacgagag cagccagaat	2880
actagtcca ctgttcagta cagcactgta gttcacagtg gctatagaca tcaggccccg	2940
agtgttcagg tgttctccag gagtgaatct acccagccgt tgtagactc agaagaacgc	3000
ccagaagacc tgcagctggg ggaccacgtg gatggagggtg atggcattct gccgcgccag	3060
caatacttta agcagaactg ttctcagcat gaatccagcc ctgacatctc tcactttgag	3120
cgaagcaaac aggtgtcaag cgtgaacgaa gaggatttcg ttcggcttaa gcaacagata	3180
tctgaccaca tctcacaatc ctgcggaagt ggacaaatga agatgtttca ggaggttagt	3240
gcggccgatg ctttcggccc tggcactgag ggtcaggtgg aaagattcga gacagtgggt	3300
atggaagccg ctacagatga gggaatgcc aaaagctacc tcccacaaac cgtgcggcag	3360
ggaggatata tgccacag	3378
<210> 137	
<211> 3621	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 137	
atggccttac cagtgaccgc cttgtctctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccgatctggg agctcaaaaa ggatgtttat gtggtcgaac ttgactggta cccggacgca	120

ccaggggaga tgggtggtgtt gacctgcgac acccccgaag aggacgggat tacatggact 180

ttggaccagt ccagtgaagt cctgggctcg ggaaagaccc tgactatcca ggtgaaggag 240

ttcggagatg ctggacaata tacatgccac aaggcgggg aagttttgag ccattccctc 300

ctgctgctgc ataaaaaaga ggatggtatt tggagcactg atattctgaa agaccagaag 360

gaaccaaga acaaaacttt tctgcggtgt gaggccaaga attacagtgg aagattcacc 420

tgttggtggt taaccacaat ctctaccgat cttacctttt ccgtcaaac aagtcgcggc 480

agcagcgatc cacagggcgt gacgtgcggc gctgccacac taagcgcgga gagagtgcgg 540

ggtgacaaca aggaatacga gtactccgtt gagtgtcaag aagactctgc atgccctgcc 600

gcagaggaat cattaccgat cgaagtaatg gtggatgctg ttcacaaact gaagtatgaa 660

aactacactt cttcatTTTT cataaggac attatcaagc ctgatcctcc aaagaacctc 720

caacttaaac cactcaagaa tagccgtcag gtagaggtgt cctgggagta ccccgatacc 780

tggtaacgc cccactcata tttctccctg acgttctgtg tgcaggtgca ggggaaatcc 840

aagagggaga agaaagacag ggtctttaca gataagacat ctgccactgt catctgcaga 900

aaaaatgcct ctatatccgt gcgagcccag gaccgctact attctagtag ctggagcgag 960

tgggctagtg taccttgttc gggctcaacc agcggatccg ggaaacccgg ttctggcgag 1020

gggagtacaa agggacgaaa tctgccagtg gctacccccg acccgggcat gtttcctgc 1080

ctccatcata gccagaatct gctcagagcg gtcagcaaca tgctacagaa ggcccgcag 1140

accttagagt ttacccttg cactctgag gaaatcgatc acgaagacat caccaaagat 1200

aagactagca ccgttgaagc ctgtctccca ttggaactta caaaaaatga atcttgtctg 1260

aattccagag agacatcttt tatcactaat ggaagtggc tgcagctcg gaaaacttcc 1320

ttcatgatgg cctgtgtct gagttaaatc tacgaggatc ttaagatgta tcaagtggaa 1380

ttcaaaacga tgaacgcaa actgttgatg gatcctaaga ggcagatatt tttggatcag 1440

aacatgttag ctgtgatcga cgagctgatg caagcactca acttcaactc agagacagtc 1500

ccccagaagt cctccctgga ggagcctgac ttctacaaga cgaaaattaa gctatgcatt 1560

ctgcttcacg cattcaggat acgggccgta acaattgacc gtgtgatgag ctatctgaac 1620

gcttcgtctg gaggcggaag cgggggtggc ggcagcggcg gtggaggatc aggtgscggg 1680

gggtccgggg gcggaagtct gcagtgcaga actagcgaat gttgtttcca ggacccccg 1740

tatcccagc ccgattccgg aagcgcaccc ggaccacgtg acctgcggtg ctatcgatt 1800

tctagcgata ggtacgaatg ctcatggcag tacgaggggc ccactgctgg ggtgagtcac 1860

ttcttaagat gctgtttaag ttccgggagg tctgtctatt tcgccgcagg gtcagctact 1920
 cgactacagt tttctgacca ggctggagta agcgtgcttt atacagtac actgtgggtc 1980
 gaatcctggg ccaggaacca aacggagaag taccgccagg tgacctgca actgtataac 2040
 tcagtcaaat acgagcctcc tctgggtgac attaaagtgt cgaaactcgc cggacagctt 2100
 agaatggagt gggagacccc cgataaccag gttggcgcag aggtgcagtt ccggcaccga 2160
 acacctcat ctcttggaa actgggcgat tgtgtccgc aggacgacga taccgagagt 2220
 tgcttgtgtc ccttagagat gaatgtcgca caggagtttc agctgaggag gcgtcagctc 2280

 ggccagccaag gcagttcttg gtcaaaatgg tcctcccccg tctgcgttcc cctgaaaat 2340
 cctccacagc cgcaggttcg attcagcgtg gaacaactcg ggccaggacgg gagacgccgc 2400
 ttgactctta aggagcaacc aacgcagctc gaactcccag aaggttgcca gggcctggca 2460
 cctggcaccg aggtgacctc ccgtttgcag ttacatatgc ttagttgccc ttgtaaggcc 2520
 aaggctacac ggacccttca cctaggcaaa atgccatacc taagcgggtc tgcatacaac 2580
 gtggcgggtca tttcttccaa ccagttcgga cccggtctga atcagacctg gcacatcccc 2640
 gcagataccc ataccgaacc tgtggcgtg aatatcagcg tgggcacaaa tggcactacg 2700

 atgtattggc cggccccgcg tcaatctatg acttactgca tcgaatggca gcctgttggg 2760
 caagatggag gactcgcgac atgcagcctt actgccccgc aggacctga tccagcaggt 2820
 atggccactt attcttggag ccgcgagtcc ggggcatgg gacaggagaa gtgttactac 2880
 atcaccatat ttgcgtcagc tcatccagaa aagctgacct tgtgtcaac cgttctgagc 2940
 acataccact tcgggggcaa tgcgtccgct gcaggcacc caccaccgt gtcggtgaaa 3000
 aaccactctc tggacagtgt gagtgttgac tgggccccaa gcctgttgc cacatgtccc 3060
 ggggtgctca aggaatatgt tgtccgctgt cgagacgagg actccaaaca agtgtcgaa 3120

 catcccgta agccaacgga gaccaagtc actctgtctg gactgagagc cggcgtggcc 3180
 tacacagtcc aagtgcgggc agatacagct tggttacggg gcgtatggag ccagccacaa 3240
 aggttcagca ttgaggtaca ggtctctgat tggttgattt tttttgccag tctgggcagt 3300
 tttctctcta tctgttggg cggagtgttg ggctatctgg gactgaatcg cggccgacga 3360
 catctgtgcc cccactccc aacccatgt gcctcctcc ccatagaatt tctgggggt 3420
 aaagagacat ggcagtggat caaccctgta gacttccagg aggaggctag cctccaggaa 3480
 gccctgggtg tggaaatgtc atgggataag ggcgagagaa cggaacctct cgagaagact 3540

 gaacttccc agggagctcc tgagctcgca ctgacacag aactgtcttt agaggatggg 3600
 gataggtgta aggctaagat g 3621

<210> 138

<211> 4221

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccgatctggg agctcaaaaa ggatgtttat gtggtcgaac ttgactggta cccggacgca	120
ccaggggaga tgggtgtgtt gacctgcgac acccccgaag aggacgggat tacatggact	180
ttggaccagt ccagtgaagt cctgggctcg ggaaagacc tgactatcca ggtgaaggag	240
ttcggagatg ctggacaata tacatgccac aagggcgggg aagttttgag ccattccctc	300
ctgctgctgc ataaaaaaga ggatggtatt tggagcactg atattctgaa agaccagaag	360
gaaccaaga acaaaacttt tctgcggtgt gaggccaaga attacagtgg aagattcacc	420
tgttggtggt taaccacaat ctctaccgat ctacactttt ccgtcaaac aagtcgcggc	480
agcagcgatc cacagggcgt gacgtgcggc gctgccacac taagcgcgga gagagtgcgg	540
ggtgacaaca aggaatacga gtactccgtt gagtgtcaag aagactctgc atgccctgcc	600
gcagaggaat cattaccgat cgaagtaatg gtggatgctg ttcacaaact gaagtatgaa	660
aactacactt cttcatTTTT cataagggac attatcaagc ctgacccctc aaagaacctc	720
caacttaaac cactcaagaa tagccgtcag gtagaggtgt cctgggagta ccccgatacc	780
tgggtcaacgc cccactcata tttctccctg acgttctgtg tgcagggtgca ggggaaatcc	840
aagagggaga agaaagacag ggtctttaca gataagacat ctgccactgt catctgcaga	900
aaaaatgcct ctatatccgt gcgagcccag gaccgtact attctagtag ctggagcgag	960
tgggctagtg taccttgttc gggctcaacc agcggatccg ggaaacccgg ttctggcgag	1020
gggagtacaa agggacgaaa tctgccagtg gctacccccg acccgggcat gtttccctgc	1080
ctccatcata gccagaatct gctcagagcg gtcagcaaca tgctacagaa ggccccccag	1140
accttagagt ttacccttg cacctctgag gaaatcgatc acgaagacat caccaaagat	1200
aagactagca ccgttgaagc ctgtctccca ttggaactta caaaaaatga atcttgtctg	1260
aattccagag agacatcttt tatcactaat ggaagttgcc tcgccagtgc gaaaacttcc	1320
ttcatgatgg ccctgtgtct gagtccaatc tacgaggatc ttaagatgta tcaagtggaa	1380
ttcaaaacga tgaacgcaaa actgttgatg gatcctaaga ggcagatatt tttggatcag	1440
aacatgttag ctgtgatcga cgagctgatg caagcactca acttcaactc agagacagtc	1500

ccccagaagt cctccctgga ggagcctgac ttctacaaga cgaaaattaa gctatgcatt	1560
ctgcttcacg cattcaggat acgggccgta acaattgacc gtgtgatgag ctatctgaac	1620
gcttcgtctg gaggcggaag cgggggtggc ggcagcggcg gtggaggatc aggtggcggg	1680
gggtccgggg gcggaagtct gcagaagatt gacgcctgta agcgaggaga tgtcacagtg	1740
aagcccagtc acgtgattct cctcggaagc acagttaata tcacttgctc cctaaagcca	1800
aggcagggct gctttacta ctcccggaga aataagctca tctgtacaa gtttgaccgc	1860
agaatcaact tccatcacgg tcactctctg aattcgagg tgacagggct gccgctgggt	1920
acgacgttat ttgtgtgcaa actggcctgc atcaactctg acgagattca gatctgtgga	1980
gctgaaatth tcgttggcgt ggctccagag cagccacaga acctctcttg tattcagaaa	2040
ggggagcagg gcacagtgc ctgtacctgg gagcgcggtc gagacactca cctgtacact	2100
gaatatagc tgcagctgct tgggcaaaaa aacctcacct ggcagaagca atgcaaagat	2160
atctattgcg actacctgga cttcggcata aacctaccc cagagtcccc agaaagcaat	2220
ttcacagcaa aggtgaccgc ggtgaactct cttggcagct cctcatctct ccttagcacc	2280
tttacgtttc tggacatcgt tcgaccctta cccccctggg acatacggat caagtttcag	2340
aaagccagtg tgtcacgttg caccctttac tggcgagacg agggtttggt cttgttgaac	2400
cgcttcgggt atcgcccatc taacagccgc ctgtggaata tggtaacgt taccaaagcg	2460
aaaggcagac acgatctgtt ggatctgaaa cttttcacag agtatgagtt ccagattagt	2520
agcaagctac acctgtataa aggatcatgg tccgactggc cagagtcact gagggcccag	2580
acacctgagg aagagccac cggcatgttg gacgtctggt acatgaagag gcacattgac	2640
tacagccggc agcaaattag cctgttcttg aagaatttga gtgtcagcga agctagaggg	2700
aagatcctac actaccaggt aaccttcaa gagctaacag gggggaagc tatgactcaa	2760
aatatcactg gacatactc ctggaccact gtgatccctc gtacgggcaa ttgggcagtg	2820
gcggttagcg cagcaaattc caagggaagt agtttaccca caagaatcaa cattatgaac	2880
ctgtgtgaag ctgggctgtt agctccccgg caggtcagcg cgaactccga aggtatggat	2940
aatatccttg tgacctggca accccccctg aaggatccct ccgccgtcca ggagtatgtg	3000
gtggagtgga gggaacttca tcttgaggc gatacacagg taccgctgaa ctggcttcgg	3060
agtcggccct acaacgtgag gcacctgac tctgagaata tcaagagcta tatttgttat	3120
gagattcgcg tgiatgcatt atcgggtgat caggggggtt gctcaagcat attgggcaat	3180
tcaaaacata aggccccact cagtggccca catattaatg ctatcaccga ggaaaagggc	3240
tcaattctca tcagctggaa ctcaatccca gtacaggaac aaatgggctg cctacttcat	3300
tataggatct actggaagga gagggattct aattcccagc cgcaactttg tgaaatcccc	3360

tacagagtgt cccagaacag tcatccaatc aattccttac agcccagagt gacatatgtg	3420
ctctggatga ctgctctgac cgcagccgga gaatccagcc acgggaacga gaggagagttt	3480
tgtcttcagg gaaaggcaaa ctggatggcc ttcgtggccc cttccatttg catcgcaata	3540
attatggtcg gcatctttag tactcactac tttcagcaaa aagttttcgt actgctcgcc	3600
gccctcgccc ctgagtgtg tagcagagaa attccagacc ctgcgaattc cacatcgccc	3660
aaaaaatacc ccatagctga ggagaagacc cagctgcctc tagataggct gctgattgac	3720
tggccaactc ccgaagatcc tgaaccactt gtaattagtg aggtattaca tcaggtgaca	3780
ccagtcttca ggcatcctcc ttgttcaaac tggccgcagc gagaaaaagg catacaaggg	3840
catcaagcta gcgaaaaaga tatgatgcat agtgcctcgt ctctcctcc tccgcgggca	3900
ctgcaggcag agtcacggca gctggtcgat ctgtacaaag tgttggaatc tcgcggatcg	3960
gaccgaagc ccgagaatcc cgctgcccg tggaccgtcc tcctgctgg cgacttgct	4020
actcacgatg ggtacctccc ctctaacata gacgacctgc ctagccacga agccccctc	4080
gctgactctc tggaggaact ggagccccag cacatatccc tgtccgtttt cccatctagc	4140
tcattgcacc cactcacctt ttcttgtgga gataaattga ctctcgatca actgaagatg	4200
agatgcgatt ccctgatgct t	4221
<210> 139	
<211> 2928	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 139	
atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccgcacaagt gtgatattac actccaagaa ataatacaaga ccctaagacag cctaaccgag	120
cagaaaaactc tctgtacgga attgaccgtt accgatatct tcgcagctag taagaataca	180
actgaaaaag agacgttttg tcgtgccgcc acagtcctga ggcagtttta ttcacatcac	240
gagaaagaca cccggtgcct tggggcaact gcccaacagt ttcacgcca caaacagctg	300
atcagattct tgaagcggct ggacaggaat ctctggggat tagctggcct gaattcttgc	360
cccgtaagg aggccaacca gagcactctg gagaacttcc tggaacgact taagacaatt	420
atgagagaga agtactccaa atgctcctct tctggaggcg gaagcggggg tggcggcagc	480
ggcgggtggag gatcagggtg cggggggtcc gggggcgga gtcctcagat gaaagtgctg	540

caggaaccga cctgcgtgag cgattatatg agcattagca cctgcgaatg gaaaatgaac 600
 ggccccacca actgcagcac cgaactgcgc ctgctgtatc agctgggtgtt tctgctgagc 660
 gaagcgcata cctgcattcc ggaaaaaac ggcggcgcgg gctgcgtgtg ccatctgctg 720
 atggatgatg tggtagagcg ggataactat accctggatc tgtgggcggg ccagcagctg 780
 ctgtggaaag gcagctttaa accgagcgaa catgtgaaac cgcgcgcgcc gggcaacctg 840

 accgtgcata ccaacgtgag cgataccctg ctgctgacct ggagcaacct gtatccgcgc 900
 gataactatc tgtataacca tctgacctat gcggtgaaca tttggagcga aaacgatccg 960
 gcggtatttc gcatttataa cgtgacctat ctggaaccga gcctgcgcgc tgcggcgagc 1020
 accctgaaaa gcggcattag ctatcgcgcg cgcgtgcgcg cgtgggcgca gtgctataac 1080
 accacctgga gcgaatggag cccgagcacc aaatggcata acagctatcg cgaaccgttt 1140
 gaacagcatc tctgctggg cgtgagcgtg agctgcattg tgattctggc ggtgtgcctg 1200
 ctgtgctatg tgagcattac caaaattaaa aaagaatggt gggatcagat tccgaacccg 1260

 gcgcgcagcc gcctggtggc gattattatt caggatgcgc agggcagcca gtgggaaaaa 1320
 cgcagccgcg gccaggaacc ggcgaaatgc ccgcattgga aaaactgcct gaccaaactg 1380
 ctgccgtgct ttctggaaca taacatgaaa cgcgatgaag atccgataa agcggcgaaa 1440
 gaaatgccgt ttcagggcag cggcaaaagc gcgtggtgcc cgggtggaat tagcaaaacc 1500
 gtgctgtggc cggaaagcat tagcgtggtg cgtgcgtgg aactgtttga agcgcgggtg 1560
 gaatgcgaag aagaagaaga agtgaagaa gaaaaaggca gcttttgcgc gagccccgaa 1620
 agcagccgcg atgattttca ggaaggccgc gaaggcattg tggcgcgcct gaccgaaagc 1680

 ctgtttctgg atctgctggg cgaagaaaac ggcggtttt gccagcagga tatggcgaa 1740
 agctgcctgc tgccgccgag gcgcagcacc agcgcgcata tgccgtggga tgaatttccg 1800
 agcgcgggcc cgaagaagc gccgcgtgg ggcaagaac agccgctgca tctggaaccg 1860
 agccccccg cgagccccgac ccagagcccc gataacctga cctgcaccga aaccccgctg 1920
 gtgattgcgg gcaacccggc gtatcgagc tttagcaaca gcctgagca gagcccgctg 1980
 ccgcgcgaac tgggcccgga tccgtgctg gcgcgccatc tggaagaagt ggaaccggaa 2040
 atgccgtgcg tgccgcagct gagcgaaccg accacctgc cgcagccgga accggaacc 2100

 tgggaacaga ttctgcgcgc caactgctg cagcatggcg cggcggcggc gccggtgagc 2160
 gcgccacca gcggctatca ggaatttgt catgcggtgg aacagggcgg caccagggcg 2220
 agcgcggtgg tgggcctggg cccgccgggc gaagcgggct ataaagcgtt tagcagcctg 2280
 ctggcgagca gcgcggtgag cccgaaaaaa tgcggctttg gcgcgagcag cggcgaagaa 2340
 ggctataaac cgtttcagga tctgattccg ggctgcccgg gcgatccggc gccggtgccg 2400

gtgccgctgt ttacctttgg cctggatcgc gaaccgccgc gcagcccgca gagcagccat 2460
ctgccgagca gcagcccgga acatctgggc ctggaaccgg gcgaaaaagt ggaagatatg 2520

ccgaaaccgc cgtgccgca ggaacaggcg accgatccgc tggtagatag cctgggcagc 2580
ggcatttgt atagcgcgt gacctgccat ctgtgcggcc atctgaaaca gtgcatggc 2640
caggaagatg gcggccagac cccggtgatg gcgagcccgt gctgcggctg ctgctgcggc 2700
gatcgagca gccgcgcgac caccgcgtg cgcgcgcgg atccgagccc gggcggcgtg 2760
ccgctggaag cgagcctgtg cccggcgagc ctggcgccga gcggcattag cgaaaaaagc 2820
aaaagcagca gcagctttca tccggcgccg ggcaacgcgc agagcagcag ccagaccccg 2880
aaaattgtga accttgtgag cgtgggccc acctatatgc gcgtgagc 2928

<210> 140

<211> 1569

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

atggccttac cagtaccgc cttgtcctg ccgctggcct tctgtctcca cgccgccagg 60
ccgcacaagt gtgatattac actccaagaa ataataaga cctgaacag cctaaccgag 120
cagaaaactc tctgtacgga attgaccgtt accgatattc tcgcagctag taagaataca 180
actgaaaaag agacgttttg tctgcccgc acagtctga ggcagtttta ttcacatcac 240
gagaaagaca cccggtgcct tggggcaact gcccaacagt ttcacgcca caaacagctg 300

atcagattct tgaagcggct ggacaggaat ctctgggat tagctggcct gaattcttgc 360
cccgtgaagg aggccaacca gacactctg gagaacttc tggaacgact taagacaatt 420
atgagagaga agtactcaa atgtcctct tctggaggcg gaagcggggg tggcggcagc 480
ggcgggtggag gatcaggtag cgggggggtcc gggggcggaa gtctgcagct gaacacaaca 540
attctaccc ctaacggcaa cgaagacact accgcagatt tttcctcac tactatgccc 600
actgattccc tttccgtgtc gaccttgccg ctgccagaag tgcagtgtt cgtctttaat 660
gttgagtata tgaattgtac atggaattct agcagcgaac cgcagccaac caatttgaca 720

ttgcactact ggtataaaaa ctacataac gacaaagtgc agaagtgttc ccactactta 780
tttagcgagg aaataacctc tgggtgccag ctgcagaaga aggagatcca tctgtaccag 840
accttcgtcg tgcagctcca ggatccacgg gaaccacgcc ggcaagctac ccaaatgcta 900

aagctgcaaa atctcggtat cccatgggca cctgagaatt tgacacttca taagctgtcg 960
 gaatcccagc tggagctcaa ttggaacaac cgtttcctca accattgtct ggagcacctg 1020
 gtgcagtaca gaaccgactg ggaccatagt tggacggagc agagtgtcga ttatagacac 1080
 aaattctcac taccctcagt ggacgggcag aagaggtaca catttagagt aaggagtcgg 1140

ttcaatcccc tgtcggggtc cgccaacac tggagtgagt ggtctcatcc ttttactgg 1200
 ggagcaaca cgtccaagga gaacccttc ttgtttgctc tggaagctgt tgtgatttca 1260
 gtaggctcta tgggattaat catcagcctc ctgtgtgtct atttttggct ggagcgaaca 1320
 atgccaggga tccccactct caaaaatctg gaagaccttg tgacggagta tcacggcaac 1380
 ttcagcgctt ggcttggcgt ctctaaaggt cttgccgaga gcctgcagcc tgattacagt 1440
 gagcgcttat gcctggtgag cgagatacca cctaaaggag gagcccttgg tgaaggaccg 1500
 ggggcatccc cctgtaatca acatcacca tactgggccc cccctgcta taccctaaag 1560

cctgaaact 1569

<210> 141

<211> 1746

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 141

atggccttac cagtaccgc cttgtcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
 ccgcacaagt gtgatattac actccaagaa ataataaga ccctgaacag cctaaccgag 120
 cagaaaactc tctgtacgga attgaccgtt accgatatct tcgcagctag taagaataca 180
 actgaaaaag agacgttttg tcgtgccgcc acagtctga ggagtttta ttcacatcac 240

gagaaagaca cccggtgcct tggggcaact gcccaacagt ttcacgcca caaacagctg 300
 atcagattct tgaagcggct ggacaggaat ctctgggat tagctggcct gaattcttgc 360
 cccgtgaagg aggcgaacca gagcactctg gagaacttcc tggaacgact taagacaatt 420
 atgagagaga agtactcaa atgctcctct tctggaggcg gaagcggggg tggcggcagc 480
 ggcggtggag gatcagggtg cggggggtcc gggggcggaa gtctgcaggc cggcggcggc 540
 gcggcgccga ccgaaacca gccgccgtg accaacctga gcgtgagcgt ggaaaacctg 600
 tgaccgtga tttggacctg gaaccgcgga gaaggcgga gcagcaactg cagcctgtgg 660

tattttagcc attttggcga taaacaggat aaaaaattg cgccggaac ccgccgcagc 720

attgaagtgc cgctgaacga acgcatttgc ctgcaggtgg gcagccagtg cagcaccaac 780
gaaagcgaaa aaccgagcat tctggtggaa aaatgcatta gcccgccgga aggcgatccg 840
gaaagcgcgg tgaccgaact gcagtgcatt tggcataacc tgagctatat gaaatgcagc 900
tggctgccgg gccgcaacac cagcccggat accaactata cctgtatta ttggcatcgc 960
agcctggaaa aaattcatca gtgcgaaaac atttttcgcg aaggccagta ttttgctgc 1020
agctttgatc tgaccaaagt gaaagatagc agctttgaac agcatagcgt gcagattatg 1080

gtgaaagata acgcgggcaa aattaaaccg agctttaaca ttgtgccgt gaccagccgc 1140
gtgaaaccgg atccgccga tattaanaac ctgagcttcc ataacgatga tctgtatgtg 1200
cagtgggaaa acccgagaa ctttattagc cgtgcctgt tttatgaagt ggaagtgaac 1260
aacagccaga ccgaaaccca taactgttt tatgtgcagg aagcgaaatg cgaaaaccg 1320
gaatttgaac gcaactgga aaacaccagc tgccttatgg tgccgggct gctgccgat 1380
acctgaaca ccgtgcgat tcgctgaaa accaanaac tgtgctatga agatgataaa 1440
ctgtggagca actggagcca ggaaatgagc attggcaaaa aacgcaacag caccctgtat 1500

attaccatgc tgetgattgt gccgtgatt gtggcgggcg cgattattgt getgctgctg 1560
tatctgaaac gcctgaaat tattatTTTT cgcgcttc cggatccggg caaaatTTTT 1620
aaagaaatgt ttggcgatca gaacgatgat acctgcatt ggaaaaaata tgatatttat 1680
gaaaaacaga ccaagaaga aaccgatagc gtggtgctga ttgaaaacct gaaaaagcg 1740
agccag 1746

<210> 142

<211> 2943

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 142

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
ccgaatacga ctgagaaaga gaccttttgt agggctgcca cagtctgcg gcagttctat 120
agtcaccatg agaaagacac cagatgtctg ggggcaaccg ctcagcaatt ccatagacac 180
aagcagttaa tccgatttct gaagcggcct gatcgtaact tgtggggact agccggcctg 240
aactcatgcc ccgtgaaaga agcgaatcag tccactcttg agaacttcct cgaaaggctc 300
aagacaatta tgcgcgaaaa gtacagcaag tgcagctctg gcggaaacgg tgggcacaag 360

tgtgatatta cgctccaaga aatcatcaag actctgaact ccctgaccga gcagaaaaca	420
ctttgcactg agttgacagt gaccgacata ttcgccgcta gcaaactctgg aggcggaagc	480
gggggtggcg gcagcggcgg tggaggatca ggtggcgggg ggtccggggg cggaagtctg	540
cagatgaaag tgctgcagga accgacctgc gtgagcgatt atatgagcat tagcacctgc	600
gaatgaaaaa tgaacggccc gaccaactgc agcaccgaac tgcgcctgct gtatcagctg	660
gtgtttctgc tgagcgaagc gcataacctgc attccggaaa acaacggcgg cgcggtctgc	720
gtgtgccatc tgctgatgga tgatgtggtg agcgcggata actataacct ggatctgtgg	780
gcgggccagc agctgctgtg gaaaggcagc tttaaaccga gcgaacatgt gaaaccgcgc	840
gcgccgggca acctgacctg gcataccaac gtgagcgata ccctgctgct gacctggagc	900
aaccgtatc cgccggataa ctatctgtat aaccatctga cctatgcggt gaacatttgg	960
agcgaaaacg atccggcgga ttttcgcatt tataacgtga cctatctgga accgagcctg	1020
cgcatctcgg cgagcacctt gaaaagcggc attagctatc gcgcgcgctg gcgcgcgtgg	1080
gcgcagtgtc ataacaccac ctggagcgaa tggagcccga gcaccaaag gcataacagc	1140
tatcgcgaac cgtttgaaca gcatctgctg ctgggcgtga gcgtgagctg cattgtgatt	1200
ctggcggtgt gcctgctgtg ctatgtgagc attacaaaa ttaaaaaaga atggtgggat	1260
cagattccga acccggcgcg cagccgcctg gtggcgatta ttattcagga tgcgcagggc	1320
agccagtggg aaaaacgcag ccgcggccag gaaccggcga aatgcccgca ttggaaaaac	1380
tgctgacca aactgctgcc gtgctttctg gaacataaca tgaaacgcga tgaagatccg	1440
cataaagcgg cgaaagaaat gccgtttcag ggcagcggca aaagcgcgtg gtgcccgtg	1500
gaaattagca aaaccgtgct gtggccggaa agcattagcg tggcgcgtg cgtggaactg	1560
tttgaagcgc cgggtggaat ggaagaagaa gaagaagtgg aagaagaaaa aggcagcttt	1620
tgcgcgagcc cggaagcag ccgcgatgat ttccaggaag gccgcgaagg cattgtggcg	1680
cgctgaccg aaagcctgtt tctggatctg ctgggcgaag aaaacggcgg cttttgccag	1740
caggatatgg gcgaaagctg cctgctgccg ccgagcggca gcaccagcg gcatacgccg	1800
tgggatgaat ttccgagcgc gggcccgaag gaagcgcgc cgtggggcaa agaacagccg	1860
ctgcatctgg aaccgagccc gccggcgagc ccgaccaga gcccgataa cctgacctgc	1920
accgaaacc cgctggtgat tgcgggcaac ccggcgtatc gcagcttttag caacagcctg	1980
agccagagcc cgtgcccgcg cgaactgggc ccggatccgc tgctggcgcg ccatctggaa	2040
gaagtggaac cggaatgcc gtgcgtgccg cagctgagcg aaccgaccac cgtgccgcag	2100

ccggaaccgg aaacctggga acagattctg cgccgcaacg tgctgcagca tggcgcgcg	2160
gcggcgccgg tgagcgccg gaccagcggc tatcaggaat ttgtgcatgc ggtggaacag	2220
ggcggcaccg aggcgagcgc ggtggtgggc ctgggcccgc cggcggaagc gggctataaa	2280
gcgttttagca gcctgctggc gagcagcgcg gtgagcccgg aaaaatgcgg ctttggcgcg	2340
agcagcggcg aagaaggcta taaaccgttt caggatctga ttccgggctg cccgggcgat	2400
ccggcgccgg tgccggtgcc gctgtttacc ttggcctgg atcggaacc gccgcgcagc	2460
ccgcagagca gccatctgcc gagcagcagc ccggaacatc tgggcctgga accgggcgaa	2520
aaagtggaag atatgccgaa accgccgtg ccgcaggaac aggcgaccga tccgctggtg	2580
gatagcctgg gcagcgcat tgtgtatagc gcgctgacct gccatctgtg cggccatctg	2640
aaacagtgcc atggccagga agatggcggc cagaccccgg tgatggcgag cccgtgctgc	2700
ggctgctgct gcggcgatcg cagcagcccc ccgaccaccc cgctgcgcgc gccggatccg	2760
agccccggcg gcgtgccgt ggaagcgagc ctgtgcccg cgagcctggc gccgagcggc	2820
attagcga aaagcaaaag cagcagcagc ttcatccgg cccgggcaa cgcgcagagc	2880
agcagccaga ccccgaaaa tgtgaacttt gtgagcgtgg gcccaccta tatgcgcgtg	2940
agc	2943
<210> 143	
<211> 1584	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 143	
atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccgaatacga ctgagaaaga gaccttttgt agggctgcca cagtcctgcg gcagttctat	120
agtcaccatg agaaagacac cagatgtctg ggggcaaccg ctcagcaatt ccatagacac	180
aagcagttaa tccgatttct gaagcggcct gatcgtaact tgtggggact agccggcctg	240
aactcatgcc ccgtgaaaga agcgaatcag tccactcttg agaacttctt cgaaaggctc	300
aagacaatta tgcgcgaaaa gtacagcaag tgcagctctg gcggaaacgg tgggcacaag	360
tgtgatatta cgctccaaga aatcatcaag actctgaact ccctgaccga gcagaaaaca	420
ctttgactg agttgacagt gaccgacata ttgccgcta gcaaatctgg aggcggaagc	480
gggggtggcg gcagcggcgg tggaggatca ggtggcgggg ggtccggggg cggaagtctg	540
cagctgaaca caacaattct caccctaac ggcaacgaag aactaccgc agatttttc	600

ctcactacta tgcccactga ttccctttcc gtgtcgacct tgccgctgcc agaagtgcag	660
tgcttcgtct ttaatgttga gtatatgaat tgtacatgga attctagcag cgaaccgcag	720
ccaaccaatt tgacattgca ctactggtat aaaaactcag ataacgacaa agtgcagaag	780
tgttccact acctatttag cgaggaaata acctctgggt gccagctgca gaagaaggag	840
atccatctgt accagacctt cgctgtgcag ctccaggatc cacgggaacc acgccggcaa	900
gtacaccaa tgctaaagct gcaaaatctc gttatcccat gggcacctga gaatttgaca	960
cttcataagc tgtcggaaac ccagctggag ctcaattgga acaaccgttt cctcaacat	1020
tgtctggagc acctggtgca gtacagaacc gactgggacc atagtggac ggagcagagt	1080
gtcgattata gacacaaatt ctactaccc tcagtggacg ggcaagaagag gtacacattt	1140
agagtaagga gtcggttcaa tccctgtgc gggctccgcc aacctggag tgagtgtct	1200
catcctattc actggggcag caacacgtcc aaggagaacc ctttcttgtt tgctctggaa	1260
gctgttgtga tticagttag ctctatggga ttaatcatca gcctcctgtg tgtctatatt	1320
tggctggagc gaacaatgcc caggatcccc actctcaaaa atctggaaga ccttgtgacg	1380
gagtatcacg gcaacttcag cgctgtgtct ggcgtctcta aaggtcttgc cgagagcctg	1440
cagcctgatt acagtgagcg cttatgcctg gtgagcgaga taccaccta aggaggagcc	1500
cttgggtgaag gaccgggggc atccccctgt aatcaacact caccatactg ggcccccccc	1560
tgctataccc taaagcctga aact	1584
<210> 144	
<211> 1761	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 144	
atggccttac cagtgaccgc cttgetcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccgaatacga ctgagaaaga gaccttttgi agggctgcca cagtcctgcg gcagttctat	120
agtcaccatg agaaagacac cagatgtctg ggggcaaccg ctcagcaatt ccatagacac	180
aagcagttaa tccgatttct gaagcggcct gatcgtaact tgtggggact agccggcctg	240
aactcatgcc ccgtgaaaga agcgaatcag tccactcttg agaacttcct cgaaaggctc	300
aagacaatta tgcgcgaaaa gtacagcaag tgcagctctg gcggaaacgg tgggcacaag	360
tgtgatatta cgctccaaga aatcatcaag actctgaact cctgaccga gcagaaaaca	420

ctttgcaactg agttgacagt gaccgacata ttcgccgcta gcaaatctgg aggcggaagc 480
 gggggtggcg gcagcgcgcg tggaggatca ggtggcgggg ggtccggggg cggaagtctg 540
 caggcgcgcg gcggcgcgcg gccgaccgaa acccagccgc cggtagacaa cctgagcgtg 600

agcgtggaaa acctgtgcac cgtgatttgg acctggaacc cgccggaagg cgcgagcagc 660
 aactgcagcc tgttggtatt tagccatttt ggcgataaac aggataaaaa aattgcgcgc 720
 gaaacccgcc gcagcattga agtgccgctg aacgaacgca tttgcctgca ggtgggcagc 780
 cagtgcagca ccaacgaaag cgaaaaaccg agcattcttg tgaaaaaatg cattagcccc 840
 ccggaaggcg atccggaag cgcggtgacc gaactgcagt gcatttggca taacctgagc 900
 tatatgaaat gcagctggct gccgggccgc aacaccagcc cggataccaa ctataccctg 960
 tattattggc atcgagcct ggaaaaaatt catcagtgcg aaaacatttt tcgcaaggc 1020

cagtattttg gctgcagctt tgatctgacc aaagtgaag atagcagctt tgaacagcat 1080
 agcgtgcaga ttatggtgaa agataacgcg ggcaaaaatta aaccgagctt taacattgtg 1140
 ccgctgacca gccgcgtgaa accggatccg ccgcataatta aaaacctgag ctttcataac 1200
 gatgatctgt atgtgcagt ggaaaaaccg cagaacttta ttagccgctg cctgttttat 1260
 gaagtggaag tgaacaacg ccagaccgaa acccataacg tgttttatgt gcaggaagcg 1320
 aaatgcgaaa acccggaatt tgaacgaac gtggaaaaca ccagctgctt tatggtgccg 1380
 ggcgctgtgc cggataccct gaacaccgtg cgcattcgcg tgaaaaccaa caaactgtgc 1440

tatgaagatg ataaactgtg gagcaactgg agccaggaaa tgagcattgg caaaaaacgc 1500
 aacagcacc tgatatttac catgctgctg attgtgccg tgattgtggc gggcgcgatt 1560
 attgtgctgc tgctgtatct gaaacgcctg aaaattatta ttttccgcc gattccggat 1620
 ccgggcaaaa tttttaaga aatgtttggc gatcagaac atgataccct gcattggaaa 1680
 aaatatgata tttatgaaaa acagacaaaa gaagaaaccg atagcgtggt gctgattgaa 1740
 aacctgaaaa aagcgagcca g 1761

<210> 145

<211> 2292

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 145

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccgtcacccg gacagggtac tcaatctgaa aatagttgca cccattttcc aggaaatctg 120
cctaacatgc tgagggactt acgcgatgca ttttcgctg taaaaacatt ctttcagatg 180
aaagatcaac tggataacct gttgctaaaa gagagcctgc ttgaggattt caagggtat 240
ctgggctgtc aggcgctctc cgaaatgatt caattctacc tcgaagaggt gatgccccag 300
gccgagaacc aggacccaga catcaaggcc cacgtgaatt ctctggggga gaatctgaaa 360

acgtcagat tgcgactcag acggtgccac aggtttttac cttgtgaaaa caagagcaaa 420
gccgttgagc aggtcaagaa cgcttttaat aagcttcagg aaaaaggat ctataaggca 480
atgtccgagt tcgacatatt cattaattac attgaggtt acatgaccat gaagatccgg 540
aactctggag gcggaagcgg ggggtggcggc agcggcgggtg gaggatcagg tggcgggggg 600
tccggggcgg gaagtctgca gcatgggacc gagctcccca gtcctccttc tgtttggttc 660
gaagccgaat tctttcacca tattctgcac tggactccta tcccaaatca atcagaatca 720
acatgttacg aggtggcact gctgaggtac ggaatcgagt cttggaatag catttcaaac 780

tgtagccaaa cctgtctta cgatcttacc gctgtgacgc tggacctgta tcatagcaac 840
ggctaccgtg ccagggttag ggcagttgat ggcagcagac actccaattg gacagttacg 900
aatacccgat tcagtgtcga cgaggtgact ttaactgtcg ggagtggtta cttgaaatt 960
cacaacgggt tcatattggg aaagatccag ctccccggc caaaaatggc cccagccaac 1020
gacacatacg agagtatatt ttctcatttt agagagtatg agatcgcaat ccgcaagggt 1080
cctgggaatt tcacatttac tcataagaag gtaaaacacg agaacttctc cttgttcacc 1140
tccggcgaag tgggggagtt ctgctgacg gtgaagccct cggtggcttc acgtccaat 1200

aaaggcatgt ggagcaaaga agaattgatt tctctgactc ggcagtactt taccgtgact 1260
aacgtaatca tattttttgc ctctgtgctc ctgctgtctg gtgccctggc ctattgcctg 1320
gcgttcaac tttatgtcgg gaggaggaag aagctgccgt ccgtgctgtt gtttaagaaa 1380
ccgtctccct tcatttttat cagccagcgc cctcacccg aaacacagga tactattcac 1440
cccttgacg aagaagcctt ccttaaagtg tccccgagc taaaaaacct cgacctgcac 1500
gggtccaccg atagcgggtt tggtagcacc aaaccatcct tgcaaaccca ggagccccag 1560
ttcttgctcc ctgatccaca cccacaggct gacagaacgt tgggaaacag agagccccc 1620

gtcctggggg attcctgttc gtcagggtct agtaaatagta ccgatagcgg gatttgctg 1680
caggagccga gcctgtcacc ctcaaccggt ccgacctggg agcagcaagt aggatctaac 1740
tcccgcgggc aggatgactc cggcatagac ctctacaga attcggaagg ccgggcgggt 1800
gacacacagg gcggctccgc tctgggccac cattccccac cagagcccga ggtccctggc 1860
gaggaggacc ctgcagccgt cgcttttcaa ggctatctgc gtcagacacg atgtgtgaa 1920

gagaaagcta ctaagacggg atgtcttgaa gaggaatctc cgcttacaga cggattggga 1980
ccaaagtctg gcagatgcct agtggatgag gcgggactac atcctcccgc attagcaaag 2040

ggctacctga agcaggatcc actagaaatg aactggcct catctggcgc ccctacagga 2100
cagtgggaacc agccaaccga agagtggctc ttgctcgctt taagctcttg cagtgcctg 2160
ggatatctcag attggagttt tgcacacgac ctgcacctc tgggttgcgt cgcgcctcct 2220
ggtggactct taggaagttt caatagcgat ctgctcactc tgcctctcat cagtagctta 2280
cagagcagcg aa 2292

<210> 146
<211> 1539
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 146

atggccttac cagtgaccgc ctgtctctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
ccgtcaccg gacagggtag tcaatctgaa aatagttgca cccattttcc aggaaatctg 120
cctaactatg tgagggactt acgcgatgca ttttcgctg taaaaacatt ctttcagatg 180
aaagatcaac tggataacct gttgctaaaa gagagcctgc ttgaggattt caagggtat 240
ctgggctgtc aggcgctctc cgaaatgatt caattctacc tcgaagaggt gatgccccag 300
gccgagaacc aggaccaga catcaaggcc cacgtgaatt ctctggggga gaatctgaaa 360
acgtcagat tgcgactcag acggtgccac aggtttttac cttgtgaaaa caagagcaaa 420

gccgttgagc aggtcaagaa cgcttttaat aagcttcagg aaaaaggat ctataaggca 480
atgtccgagt tcgacatatt cattaattac attgaggctt acatgaccat gaagatccgg 540
aactctggag gcggaagcgg ggggtggcgc agcggcggtg gaggatcagg tggcgggggg 600
tccggggcgc gaagtctgca gatggtacca ccacctgaaa atgtgaggat gaactctgtg 660
aattttaaga acattctcca gtgggaaagi cccgcttttg ctaaggggaa cctgaccttc 720
acagcccaat acttatccta ccgaatcttc caagacaagt gcatgaatac cactttaact 780
gaatgcgact tcicaagcct gtctaagtat ggcatcata cactgcgggt tcgtgccgag 840

tttgccgacg agcactctga ctgggtgaat ataaccttct gccccgtcga tgatactata 900
attgggccac caggatgca agttgaagtg ttggcagatt cgctgcacat gaggtttctc 960
gccccaaaa tcgagaacga gtacgagacc tggacgatga agaattgtcta caactcttg 1020

acatataatg ttcagtattg gaaaaacgga accgacgaga agtttcagat cactccgcag 1080
tatgatttcg aagtcctgag aaacctcgag ccttgacaa cttactgtgt ccaagtgcgc 1140
ggctttctcc ctgaccggaa caaggcagga gagtggtcag aaccggtgtg tgagcagacc 1200
accacgacg agacagtacc cagctggatg gtagctgtga tccttatggc ctccgtgttc 1260

atggtttgtc tagctttgtt gggctgtttt gcccttctat ggtgcgtcta taaaaagacc 1320
aaatacgcgt tttcacctag aaacagcctt ccacagcacc tcaaggagt cctggggcat 1380
cctcatcaca atacactgct gttcttctcc ttccccctga gtgacgaaaa cgatgtgttt 1440
gataaactgt ccgtgattgc agaagacagt gtagccggca aacagaatcc aggagatagt 1500
tgcagcctgg gtacgcctcc cggacagggc ccccagagc 1539

<210> 147
<211> 2310
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 147

atggccttac cagtgaccgc cttgtctctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
ccgtgcctg gccagggaac gcagagtga aatagctgta ccactttcc cggcaaccta 120
ccaaatatgc tcagagatct gcgggatgca ttctcccggg tgaagacatt ttccaaatg 180
aaggatcagt tggacaacct tctgttgaag gagtactct tagaggactt caagggatac 240
ctgggggtgcc aagccctgtc tgagatgatt cagttctacc tcgaagaggt aatgccacag 300
gccgaaaacc aggaccctga tataaaagct catgtcaata gtttaggcga gaatctgaaa 360
actctcaggc tgcgtctgcg aagatgccac cgttttctgc cctgtgagaa cgggggaggg 420

tctggtggca aaagcaaagc tgttgagcaa gttaaaaatg cattcaaca acttcaggag 480
aagggtatgt ataaggcgat gtccgaattt gacatcttta ttaattacat cgaagcctat 540
atgacatga agatcaggaa ctctggaggc ggaagcgggg gtggcggcag cggcgggtgga 600
ggatcaggtg gcgggggggtc cggggggcga agtctgcagc atgggaccga gctccccagt 660
cctccttctg ttgtgttga agccgaattc tttcaccata ttctgactg gactcctatc 720
ccaaatcaat cagaatcaac atgttacgag gtggcactgc tgaggtacgg aatcgagtct 780
tggaatagca tttaaactg tagccaaacc ctgtcttacg atcttaccgc tgtgacgctg 840

gacctgtatc atagcaacgg ctaccgtgcc aggggttaggg cagttgatgg cagcagacac 900

tccaattgga cagttacgaa tacccgattc agtgtcgacg aggtgacttt aactgtcggg 960
 agtgtaaac ttgaaattca caacgggttc atattgggaa agatccagct cccccggcca 1020
 aaaatggccc cagccaacga cacatacgag agtatatatt ctcatttttag agagtatgag 1080
 atcgcaatcc gcaaggtgcc tgggaatttc acatttactc ataagaaggt aaaacacgag 1140
 aactttcctc tgcacaccc cggcgaagtg ggggagtctc gcgtgcaggt gaagccctcg 1200
 gtggcttcac gtcctaataa aggcattgtg agcaaagaag aatgtatttc tctgactcgg 1260

cagtacttta ccgtgactaa cgtaatcata ttttttgcc tctgtctcct gctgtctggt 1320
 gccctggcct attgcctggc gcttcaactt tatgtcgga ggaggaagaa gctgccgtcc 1380
 gtgtgttgt ttaagaaacc gtctcccttc atttttatca gccagcgccc ctcacccgaa 1440
 acacaggata ctattcacc ccttgacgaa gaagccttc ttaaagtgtc ccccagcta 1500
 aaaaacctcg acctgcacgg gtccaccgat agcgggtttg gtagcacaa accatccttg 1560
 caaacggagg agccccagtt cttgtctcct gatccacacc cacaggctga cagaacgttg 1620
 ggaaacagag agccccagt cctgggggat tctgttctg cagggtctag taatagtacc 1680

gatagcggga ttgacctgca ggagccgagc ctgtcacct caaccggtcc gacctgggag 1740
 cagcaagtag gatctaact ccgcgggcag gatgactccg gcatagacct cgtacagaat 1800
 tcggaaggcc gggcgggtga cacacaggc ggctccgtc tgggccacca tccccacca 1860
 gagcccaggg tcctggcga ggaggacct gcagccgtcg cttttcaagg ctatctgct 1920
 cagacacgat gtgtgaaga gaaagctact aagacgggat gtcttgaaga ggaatctccg 1980
 cttacagacg gattgggacc aaagtccgc agatgcctag tggatgagc gggactacat 2040
 cctcccgcat tagcaaagg ctacctgaag caggatccac tagaaatgac actggcctca 2100

tctggcggc ctacaggaca gtggaaccag ccaaccgaag agtggtcctt gctcgttta 2160
 agctcttgca gtgacctggg tatctcagat tggagttttg cacacgacct cgccctctg 2220
 ggttgctcg ccgtcctgg tggactctta ggaagtttca atagcgatct cgtcactctg 2280
 cctctcatca gtagcttaca gagcagcgaa 2310

<210> 148

<211> 1557

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 148

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccgtcgctg gccagggaac gcagagtga aatagctgta cccactttcc cggcaaccta 120

ccaaatatgc tcagagatct gcgggatgca ttctcccggt tgaagacatt tttccaaatg 180

aaggatcagt tggacaacct tctgttgaag gagtactct tagaggactt caagggatac 240

ctggggtgcc aagccctgtc tgagatgatt cagttctacc tcgaagaggt aatgccacag 300

gccgaaaacc aggacctga tataaaagct catgtcaata gtttaggcga gaatctgaaa 360

actctcaggc tgcgtctgcg aagatgccac cgctttctgc cctgtgagaa cgggggaggg 420

tctggtggca aaagcaaagc tgtggagcaa gttaaaaatg cattcaaca acttcaggag 480

aagggtatth ataaggcgat gtccgaatth gacatcttta ttaattacat cgaagcctat 540

atgaccatga agatcaggaa ctctggaggc ggaagcgggg gtggcggcag cggcgggtgga 600

ggatcagggtg gcggggggtc cgggggcgga agtctgcaga tggtagacc acctgaaaat 660

gtgaggatga actctgtgaa ttttaagaac attctccagt gggaaagtcc cgcttttgc 720

aagggaacc tgaccttcac agccaatac ttatctacc gaatcttcca agacaagtgc 780

atgaatacca cttaactga atgcgacttc tcaagcctgt ctaagtatgg cgatcataca 840

ctgcgggttc gtgcccagtt tgccgacgag cactctgact gggtagaat aaccttctgc 900

cccgatgatg atactataat tgggccacca ggtatgcaag ttgaagtgtt ggcagattcg 960

ctgcacatga ggtttctgc ccccaaatc gagaacgagt acgagacctg gacgatgaag 1020

aatgtctaca actcttggac atataatgtt cagtattgga aaacggaac cgacgagaag 1080

tttcagatca ctccgcagta tgatttcgaa gtccctgagaa acctcgagcc ttggacaact 1140

tactgtgtcc aagtgcgcgg ctttctccct gaccggaaca aggagagaga gtggtcagaa 1200

ccggtgtgtg agcagaccac ccacgacgag acagtacca gctggatggt agctgtgatc 1260

cttatggcct ccgtgttcat ggtttgtcta gctttgttg gctgttttc cttctatgg 1320

tgcgtctata aaaagaccaa atacgcgttt tcacctagaa acagccttcc acagcacctc 1380

aaggagtacc tggggcatcc tcatacaat aactgtgtt tcttctctt cccctgagt 1440

gacgaaaacg atgtgtttga taaactgtcc gtgattgcag aagacagtga gtccggcaaa 1500

cagaatccag gagatagttg cagcctgggt acgctcccg gacaggcccc ccagagc 1557

<210> 149

<211> 2337

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 149

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccgggttact tgggctgtca ggctctgagt gaaatgattc agttctatct tgaagaggtt	120
atgcctcagg cggagaacca agaccagac atcaaggccc atgtgaactc tctcggggag	180
aatctgaaaa cactgcgact gcggttaaga cgttgccaca ggttcctacc ctgcgaaaat	240
aaaagcaagg ccgtcgagca agtgaanaac gattcaata aactccagga aaagggaatt	300
tacaaggcca tgtccgagtt tgatatcttt ataaactata ttgaggctta catgaccatg	360
aagatccgca atggtgggtg tggaagcggc gggggaggca gtggggagg cggtcctcc	420
cctggccagg gaactcagtc agaaaatagc tgcacacact ttccaggga tctcccaac	480
atgttgagag atctgaggga cgccttctct cgggtgaaaa cttttttcca aatgaaagac	540
cagctggaca acctccttct gaaggagagt ttactagagg atttcaagtc tggaggcggg	600
agcgggggtg gcggcagcgg cgggtggagga tcaggtggcg gggggtccgg gggcggaagt	660
ctgcagcatg ggaccgagct cccagtcct ccttctgttt gggtcgaagc cgaattcttt	720
caccatattc tgactggac tcctatccca aatcaatcag aatcaacatg ttacgaggtg	780
gcactgctga ggtacggaat cgagcttgg aatagcattt caaactgtag ccaaaccctg	840
tcttacgac ttaccgctgt gacgtggac ctgtatcata gcaacggcta ccgtgccagg	900
gttagggcag ttgatggcag cagacactcc aattggacag ttacgaatac ccgattcagt	960
gtcgacgagg tgactttaac tgcgggagt gttaaccttg aaattcaca cgggttcata	1020
ttgggaaaga tccagctccc ccggccaaaa atggccccag ccaacgacac atacgagagt	1080
atattttctc attttagaga gtatgagatc gcaatccgca aggtgcctgg gaatttcaca	1140
tttactcata agaaggtaaa acacgagaac ttctccttgc tcacctccgg cgaagtgggg	1200
gagttctgcg tgcaggtgaa gccctcgtg gcttcacgt ccaataaagg catgtggagc	1260
aaagaagaat gtatttctct gactcggcag tactttaccg tgactaacgt aatcatattt	1320
tttgcttcg tgctcctgct gtctggtgcc ctggcctatt gcctggcgct tcaactttat	1380
gtcgaggagga ggaagaagct gccgtccgtg ctgttggtta agaaaccgtc tcccttcatt	1440
tttatcagcc agcgcctc acccgaaaca caggatacta ttacccctc tgacgaagaa	1500
gccttcctta aagtgtcccc cgagctaaaa aacctcgacc tgcacgggtc caccgatagc	1560
gggtttggta gcaccaaacc atccttgcaa accgaggagc ccagttctt gctccctgat	1620
ccacaccac aggtgacag aacgttggga aacagagagc cccagtcct gggggattcc	1680

tgttcgtcag ggictagtaa tagtaccgat agcgggattt gcctgcagga gccgagcctg 1740

tcacctcaa cgggtccgac ctgggagcag caagtaggat ctaactcccg cgggcaggat 1800

gactccggca tagacctcgt acagaattcg gaaggccggg cgggtgacac acaggcggc 1860

tccgctctgg gccaccattc cccaccagag cccgaggtcc ctggcgagga ggaccctgca 1920

gccgtcgctt ttcaaggcta tctgcgtcag acacgatgtg ctgaagagaa agctactaag 1980

acgggatgtc ttgaagagga atctccgctt acagacggat tgggacaaa gttcggcaga 2040

tccttagtgg atgaggcggg actacatcct cccgcattag caaagggcta cctgaagcag 2100

gatccactag aaatgacact ggctcatctt ggcgccccta caggacagtg gaaccagcca 2160

accgaagagt ggiccttgct cgctttaagc tcttgcagtg acctgggtat ctcagattgg 2220

agttttgcac acgacctcgc cctctgggtt tgcgtcgccg ctcttggtgg actcttagga 2280

agtttcaata gcgatctcgt cactctgcct ctcatcagta gcttacagag cagcgaa 2337

<210> 150

<211> 1584

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 150

atggccttac cagtgaccgc cttgtctctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccgggttact tgggctgtca ggctctgagt gaaatgattc agttctatct tgaagaggtt 120

atgcctcagg cggagaacca agaccagac atcaaggccc atgtgaactc tctcggggag 180

aatctgaaaa cactgcgact gcggttaaga cgttgccaca ggcttctacc ctgcgaaaat 240

aaaagcaagg ccgtcgagca agtgaaaaac gcattcaata aactccagga aaagggaatt 300

tacaaggcca tgtccgagtt tgatatcttt ataaactata ttgaggctta catgaccatg 360

aagatccgca atggtgggtg tggaagcggc gggggaggca gtggggaggg cgggtcctcc 420

cctggccagg gaactcagtc agaaaatagc tgcacacact ttccaggga tctcccaac 480

atgttgagag atctgaggga cgccttctct cgggtgaaaa cctttttcca aatgaaagac 540

cagctggaca acctccttct gaaggagagt ttactagagg atttcaagtc tggaggcggg 600

agcgggggtg gcggcagcgg cgggtggagga tcaggtggcg gggggtccgg gggcggaagt 660

ctgcagatgg taccaccacc tgaaaatgtg aggatgaact ctgtgaattt taagaacatt 720

ctccagtggg aaagtccgc ttttgctaag gggaacctga ccttcacagc ccaatactta 780

tcctaccgaa tcttccaaga caagtgcattg aataccactt taactgaatg cgactttctca	840
agcctgtcta agtatggcga tcatacactg cgggttcgtg ccgagtttgc cgacgagcac	900
tctgactggg tgaatataac cttctgcccc gtcgatgata ctataattgg gccaccaggt	960
atgcaagttg aagtgttggc agattcgctg cacatgaggt ttctcgcccc caaaatcgag	1020
aacgagtacg agacctggac gatgaagaat gtctacaact cttggacata taatgttcag	1080
tattggaaaa acggaaccga cgagaagttt cagatcactc cgcagtatga ttctgaagtc	1140
ctgagaaacc tcgagccttg gacaacttac tgtgtccaag tgcgcggctt tctccctgac	1200
cggacaacag caggagagtg gtcagaaccg gtgtgtgagc agaccacca cgacgagaca	1260
gtaccagct ggatggtagc tgtgatcctt atggcctccg tgttcattgt ttgtctagct	1320
ttgttgggct gttttgcctt tctatggtgc gtctataaaa agaccaaata cgcgttttca	1380
cctagaatac gccttcaca gcacctcaag gagttcctgg ggcatactca tcacaataca	1440
ctgctgttct tctccttccc cctgagtgc gaaaacgatg tgtttgataa actgtccgtg	1500
attgcagaag acagtgcgc cggcaaacag aatccaggag atagttgcag cctgggtacg	1560
cctcccgac agggccccc gagc	1584
<210> 151	
<211> 2817	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 151	
atggccttac cagtaccgc cttgtctctg ccgtggcct tgcgtctcca cgccgccagg	60
ccgtctccgg gacagggaac ccagagcgaa aactcctgca ctcatcttcc tggcaacctc	120
cccaatatgc tgcgagactt gcgcgacgca ttctcaaggg tgaagacgtt cttccagatg	180
aaggatcaac tggacaactt attgtgaaa gaatctctgc tcgaggattt caaaggatac	240
ctgggatgtc aggcactgag cgagatgac caattttacc tggaggaggt catgcctcag	300
gctgagaatc aggatcctga catcaaggcc cacgtgaaca gtcttggaga gaattttaag	360
acccttaggc tgagacttag acggtgtcac cgttttctgc cctgcgaaaa taaatcaaaa	420
gcggtggaac aggttaagaa cgcttttaat aagctgcagg aaaaggcat ttataaagct	480
atgagtgaat ttgacatttt cattaactat atcgaggcct atatgacaat gaaaattagg	540
aacgggggag gcgggagcgg gggcggcggc tcaggcgggtg gggggctctc tccaggtcaa	600

ggaacacaat ctgagaactc ctgcacacac ttccccggca atctacaaa catgctcaga 660
 gatctcaggg acgcgttcag tcgagtgaag acctttcttc agatgaagga tcagctggac 720
 aatctactgc tgaagaaaag cttgcttgag gatcttaag gctatctggg ttgtcaggcc 780
 ttatcggaga tgatccagtt ttacttgag gaagttaag ctcaggcaga aaaccaagac 840
 cccgatatca aggcctcatgt gaattccctc ggtgaaaacc taaagacctt acgcctgcgt 900

 ctgagacggt gtcacggtt ttgccatgc gagaataagt ccaaagccgt agagcaggtc 960
 aagaatgcct tcaataagct ccaggagaag gggatatata aagcaatgag cgaatttgac 1020
 attttcatca actacataga ggcctacatg accatgaaga tccggaactc tggaggcggg 1080
 agcgggggtg gcggcagcgg cggtggagga tcaggtggcg gggggtccgg gggcggaagt 1140
 ctgcagcatg ggaccgagct cccagtcct ccttctgttt ggttcgaagc cgaattcttt 1200
 caccatattc tgcactggac tcctatccca aatcaatcag aatcaacatg ttacgaggtg 1260
 gcactgctga ggtacggaat cgagcttgg aatagcattt caaactgtag ccaaaccctg 1320

 tcttacgac ttaccgctgt gacgtggac ctgtatcata gcaacggcta ccgtgccagg 1380
 gttagggcag ttgatggcag cagacactcc aattggacag ttacgaatac ccgattcagt 1440
 gtcgacgagg tgactttaac tgcgggaggt gttaaccttg aaattcaca cgggttcata 1500
 ttgggaaaga tccagctccc ccggccaaaa atggccccag ccaacgacac atacgagagt 1560
 atattttctc attttagaga gtatgagatc gcaatccgca aggtgcctgg gaatttcaca 1620
 ttactcata agaaggtaaa acacgagaac ttctccttgc tcacctccgg cgaagtgggg 1680
 gagtctcgc tgcaggtgaa gccctcgtg gcttcacgt ccaataaagg catgtggagc 1740

 aaagaagaat gtatttctct gactcggcag tactttaccg tgactaacgt aatcatattt 1800
 tttgccttcg tgcctctgt gtctgggtgc ctggcctatt gcctggcgct tcaactttat 1860
 gtgcggagga ggaagaagct gccgtccgtg ctgttggtta agaaaccgtc tcccttcatt 1920
 tttatcagcc agcgccttc acccgaaaca caggatacta ttacccccct tgacgaagaa 1980
 gccttcctta aagtgtcccc cgagctaaaa aacctcgacc tgcacgggtc caccgatagc 2040
 gggtttggtg gcaccaaacc atccttgcaa accgaggagc cccagttctt gctccctgat 2100
 ccacaccac aggcctgacag aacgttggga aacagagagc cccagtcct gggggattcc 2160

 tgttcgtcag ggtctagtaa tagtaccgat agcgggattt gcctgcagga gccgagcctg 2220
 tcacctcaa ccggtccgac ctgggagcag caagtaggat ctaactccg cgggcaggat 2280
 gactccggca tagacctgt acagaattcg gaaggccggg cgggtgacac acagggcggc 2340
 tccgtcttgg gccaccattc cccaccagag cccgaggtcc ctggcgagga ggacctgca 2400
 gccgtcgctt ttcaaggcta tctgcgtcag acacgatgtg ctgaagagaa agctactaag 2460

acgggatgtc ttgaagagga atctccgctt acagacggat tgggaccaa gttcggcaga 2520

tgcctagtgg atgaggcggg actacatcct cccgcattag caaagggcta cctgaagcag 2580

gatccactag aaatgacact ggcctcatct ggcgcccta caggacagtg gaaccagcca 2640

accgaagagt ggtccttgct cgctttaagc tcttcagtg acctgggtat ctgagattgg 2700

agttttgcac acgacctcgc cctctgggt tgcgtcgccg ctctggtgg actcttagga 2760

agtttcaata gcgatctcgt cactctgcct ctcatcagta gcttacagag cagcgaa 2817

<210> 152

<211> 2064

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 152

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60

ccgtctccgg gacagggaac ccagagcgaa aactcctgca ctcatcttcc tggcaacctc 120

cccaatatgc tgcgagactt gcgcgacgca ttctcaagg tgaagacgtt cttccagatg 180

aaggatcaac tggacaactt attgctgaaa gaatctctgc tcgaggattt caaaggatac 240

ctgggatgtc aggcactgag cgagatgac caattttacc tggaggaggt catgcctcag 300

gctgagaatc aggatcctga catcaaggcc cacgtgaaca gtcttggaga gaatcttaag 360

acccttaggc tgagacttag acggtgtcac cgctttctgc cctgcgaaaa taaatcaaaa 420

gcggtggaac aggttaagaa cgcttttaat aagctgcagg aaaaggcat ttataaagct 480

atgagtgaat ttgacatttt cattaactat atcgaggcct atatgacaat gaaaattagg 540

aacgggggag gcgggagcgg gggcgccggc tcaggcgggtg gggggctctc tccaggtcaa 600

ggaacacaat ctgagaactc ctgcacacac ttccccggca atctacaaa catgctcaga 660

gatctcaggg acgcgttcag tcgagtgaat actttcttcc agatgaagga tcagctggac 720

aatctactgc tgaagaaaag cttgcttgag gatcttaag gctatctggg ttgtcaggcc 780

ttatcgaga tgatccagtt ttacttgag gaagttatgc ctgagcaga aaaccaagac 840

cccgatatca aggtctatgt gaattccctc ggtgaaaacc taaagacctt acgcctgcgt 900

ctcagacggt gtcacgggtt tttgccatgc gagaataagt ccaaagccgt agagcaggtc 960

aagaatgcct tcaataagct ccaggagaag gggatataca aagcaatgag cgaatttgac 1020

attttcatca actacataga ggcctacatg accatgaaga tccggaactc tggaggcggg 1080

agcgggggtg gcggcagcgg cggtaggagga tcaggtggcg ggggggtccgg gggcggaagt 1140
ctgcagatgg taccaccacc tgaaaatgtg aggatgaact ctgtgaattt taagaacatt 1200
ctccagtggg aaagtcccg ttttgctaag gggaacctga ccttcacagc ccaatactta 1260
tcctaccgaa tcttccaaga caagtgcatt aataccactt taactgaatg cgacttctca 1320

agcctgtcta agtatggcga tcatacactg cgggttcgtg ccgagtttgc cgacgagcac 1380
tctgactggg tgaatataac cttctgcccc gtcgatgata ctataattgg gccaccaggt 1440
atgcaagttg aagtgttggc agattcgctg cacatgaggt ttctcgcccc caaaatcgag 1500
aacgagtacg agacctggag gatgaagaat gtctacaact cttggacata taatgttcag 1560
tattggaaaa acggaaccga cgagaagttt cagatcactc cgagtatga tticgaagtc 1620
ctgagaaacc tcgagccttg gacaacttac tgtgtccaag tgcgcggctt tctccctgac 1680
cggaacaagg caggagagtg gtcagaaccg gtgtgtgagc agaccacca cgacgagaca 1740

glaccagct ggatggtagc tgtgatcctt atggcctccg tgttcattgt ttgtctagct 1800
ttgttgggct gttttgccct tctatggtgc gtctataaaa agaccaaata cgcgttttca 1860
cctagaaca gcccttcaca gcacctcaag gatttcctgg ggcatcctca tcacaataca 1920
ctgctgttct tctccttccc cctgagtac gaaaacgatg tgtttgataa actgtccgtg 1980
attgcagaag acagtgagtc cggcaaacag aatccaggag atagttgcag cctgggtacg 2040
cctcccgac agggccccc gage 2064

<210> 153

<211> 1725

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 153

atggccttac cagtaccgc cttgetcctg ccgctggcct tgetgctca cggccagg 60
ccgttaacat gtctggcggt gttcgctca cctggaccag tccccctc aaccgtctc 120
agagaactga ttgaggagt cgtcaatc acccagaacc aaaaagcccc actctgcaat 180
ggaagtatgg tttggtctat taacttgact gccggcatgt actgtgccg actggagtct 240
ttgatcaacg tttccgggtg cagtgaatc gaaaagacgc agcggatgct gagcggcttt 300
tgccccaca aggtgagcgc tggtcagttt tccagcttc acgtgcgaga tacaaagata 360

gaagtagcgc agttcgtcaa ggacctgctg ctgcatctta aaaaactatt tcgcgagggt 420

aggttcaatt ctggaggcgg aagcgggggt ggcggcagcg gcggtggagg atcaggtggc 480
 ggggggtccg ggggcggaag tctgcagggc ggcggcggcg cggcgccgac cgaaaccag 540
 ccgccgtga ccaacctgag cgtgagcgtg gaaaacctgt gcaccgtgat ttggacctgg 600
 aaccgcggg aaggcgcgag cagcaactgc agcctgtggt attttagcca ttttggcgat 660
 aaacaggata aaaaaattgc gccggaaacc cgcgcgagca ttgaagtgcc gctgaacgaa 720
 cgcatattgc tgcaggtggg cagccagtgc agcaccaacg aaagcgaaaa accgagcatt 780

ctggtggaaa aatgcattag cccgccgga ggcgatccgg aaagcgcggt gaccgaactg 840
 cagtgcattt ggataacct gagctatatg aaatgcagct ggctgccggg ccgaacacc 900
 agcccgata ccaactatac cctgtattat tggcatcgca gcctggaaaa aattcatcag 960
 tgcgaaaaca ttttcgcga aggccagtat tttggctgca gctttgatct gaccaaagtg 1020
 aaagatagca gctttgaaca gcatagcgtg cagattatgg tgaaagataa cgcgggcaaa 1080
 attaaaccga gctttaacat tgtgccgtg accagccgcg tgaaaccgga tccgccgat 1140
 attaaaaacc tgagctttca taacgatgat ctgtatgtgc agtgggaaaa cccgcagaac 1200

tttattagcc gctgcctgtt ttatgaagtg gaagtgaaca acagccagac cgaaacccat 1260
 aacgtgtttt atgtgcagga agcgaaatgc gaaaaccgg aatttgaacg caacgtggaa 1320
 aacaccagct gctttatggt gccgggcgtg ctgccgata ccctgaacac cgtgcgcatt 1380
 cgcgtgaaaa ccaacaaact gtgctatgaa gatgataaac tgtggagcaa ctggagccag 1440
 gaaatgagca ttggcaaaaa acgcaacagc accctgtata ttaccatgct gctgattgtg 1500
 ccggtgattg tggcgggcgc gattattgtg ctgctgctgt atctgaaacg cctgaaaatt 1560
 attatttttc cgccgattcc ggatccgggc aaaattttta aagaaatgtt tggcgatcag 1620

aacgatgata ccctgcattg gaaaaaata gatatttatg aaaaacagac caaagaagaa 1680
 accgatagcg tgggtgctgat tgaaaacctg aaaaagcga gccag 1725

<210> 154

<211> 2907

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 154

atggccttac cagtaccgc cttgtctctg ccgtggcct tgctgtcca cgccgccagg 60
 ccgttaacat gtctgggcgg gttgcctca cctggaccag ttccccctc aaccgtctc 120

agagaactga ttgaggagct cgtcaataatc acccagaacc aaaaagcccc actctgcaat 180

ggaagtatgg tgtggtctat taacttgact gccggcatgt actgtgccgc actggagtct 240

ttgatcaacg tgtccgggtg cagtgcaatc gaaaagacgc agcggatgct gagcggcttt 300

tgccccaca aggtgagcgc tggtcagttt tccagccttc acgtgcgaga taaaaagata 360

gaagtagcgc agttcgtcaa ggacctgctg ctgcatctta aaaaactatt tcgcgagggt 420

aggttcaatt ctggaggcgg aagcgggggt ggccggcagcg gcggtggagg atcaggtggc 480

gggggggtccg ggggcggaag tctgcagatg aaagtgtgc aggaaccgac ctgcgtgagc 540

gattatatga gcattagcac ctgcgaatgg aaaatgaacg gcccgaacaa ctgcagcacc 600

gaactgcgcc tgctgtatca gctggtgttt ctgctgagcg aagcgcatat ctgcattccg 660

gaaaacaacg gcggcgcggg ctgcgtgtgc catctgctga tggatgatgt ggtgagcgcg 720

gataactata ccttggatct gtggcggggc cagcagctgc tgtggaaagg cagctttaaa 780

ccgagcgaac atgtgaaacc gcgcgcgcgc ggcaacctga ccgtgcatat caacgtgagc 840

gataccctgc tgctgacctg gagcaaccgc tatccgccgg ataactatct gtataacat 900

ctgacctatg cggatgaacat ttggagcgaa aacgatccgg cggattttcg catttataac 960

gtgacctatc tggaaccgag cctgcgcatt gcggcgagca cctgaaaag cggcattagc 1020

tatcgcgcg gcgtgcgcgc gtggcgcgag tgctataaca ccacctggag cgaatggagc 1080

ccgagcacca aatggcataa cagctatcgc gaaccgtttg aacagcatct gctgctgggc 1140

gtgagcgtga gctgcattgt gattctggcg gtgtgcctgc tgtgctatgt gagcattacc 1200

aaaattaaaa aagaatggtg ggatcagatt ccgaaccggc gcgcgagcgc cctggtggcg 1260

attattattc aggatgcgca gggcagccag tgggaaaaac gcagccgcgc ccaggaaccg 1320

gcgaaatgcc cgcattgaa aaactgcctg accaaactgc tgccgtgctt tctggaacat 1380

aacatgaaac gcgatgaaga tccgcataaa gcggcgaaag aaatgccgtt tcagggcagc 1440

ggcaaaagcg cgtggtgccc ggtggaaatt agcaaaaccg tgctgtggcc ggaaagcatt 1500

agcgtggtgc gctgcgtgga actgtttgaa gcgccgttg aatgcgaaga agaagaaga 1560

gtggaagaag aaaaaggcag cttttgcgcg agcccggaaa gcagccgcga tgattttcag 1620

gaagggcgcg aaggcattgt ggcgcgctg accgaaagcc tgtttctgga tctgctgggc 1680

gaagaaaacg gcggcttttg ccagcaggat atggcgaaa gctgcctgct gccgccgagc 1740

ggcagcacca gcgcgcatat gccgtgggat gaatttccga gcgcgggccc gaaagaagcg 1800

ccgccgtggg gcaagaaca gccgtgcat ctggaaccga gcccgccgc gagcccgacc 1860

cagagcccg ataacctgac ctgcaccgaa acccgcctgg tgattgcggg caacccgcg 1920

tatcgagct ttagcaacag cctgagccag agcccgctcc cgcgcgaact gggcccgat 1980

ccgctgctgg cgcgccatct ggaagaagt gaaccgaaa tgccgtgctg gccgcagctg 2040

agcgaaccga ccaccgtgcc gcagccggaa ccggaaacct gggaacagat tctgcgccgc 2100

aacgtgctgc agcatggcgc ggcggcggcg ccggtgagcg cgcgcaccag cggctatcag 2160

gaatttgctg atcggtgga acagggcggc acccaggcga gcgcggtggt gggcctgggc 2220

ccgccggcg aagcgggcta taaagcgttt agcagcctgc tggcgagcag cgcggtgagc 2280

ccggaataat gcggctttgg cgcgagcagc ggcaagaag gctataaac gtttcaggat 2340

ctgattccgg gctgccggg cgatccggcg ccggtgccgg tgccgctgtt tacctttggc 2400

ctggatcgcg aaccgccgcg cagcccgag agcagccatc tgccgagcag cagcccgaa 2460

catctgggcc tggaaccggg cgaataagt gaagatatgc cgaaccgcc gctgccgcag 2520

gaacaggcga ccgatccgt ggtggatagc ctgggcagcg gcatttgtga tagcgcctg 2580

acctgccatc tgtgcggcca tctgaacag tgccatggcc aggaagatgg cggccagacc 2640

ccggtgatgg cgagcccgct ctgcggctgc tctgcggcg atcgagcag cccgccgacc 2700

acccgcctgc gcgcgccga tccgagcccg ggcggcgtgc cgctggaagc gagcctgtgc 2760

ccggcgagcc tggcgccgag cggcattagc gaaaaagca aaagcagcag cagctttcat 2820

ccggcgccgg gcaacgcgca gagcagcagc cagacccga aaattgtgaa ctttgtgagc 2880

gtgggcccga cctatatgcg cgtgagc 2907

<210> 155

<211> 1740

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 155

atggccttac cagtaccgc cttgtcctg ccgctggcct tgctgtcca cgccgccagg 60

ccggtgagcg cgggccagtt tagcagcctg catgtgcgcg atacaaaaat tgaagtggcg 120

cagtttgtga aagatctgct gctgcatctg aaaaaactgt ttcgcgaagg ccgctttaac 180

ggaggagggt gatctctgac ctgcctgggc ggctttgcga gcccgggccc ggtgccgccg 240

agcaccgcgc tcgcgaact gattgaagaa ctggtgaaca ttaccagaa ccagaaagcg 300

ccgctgtgca acggcagcat ggtgtggagc attaacctga ccgcgggcat gtattgcgcg 360

gcgtggaaa gcctgattaa cgtgagcggc tgcagcgcga ttgaaaaaac ccagcgcag 420

ctgagcggct tttgccgca taaatctgga ggcggaagcg ggggtggcgg cagcggcgg	480
ggaggatcag gtggcggggg gtccgggggc ggaagtctgc agggcggcgg cggcgcggcg	540
ccgaccgaaa ccagccgcc ggtgaccaac ctgagcgtga gcgtggaaaa cctgtgcacc	600
gtgatttga cctggaaccc gccggaagcg gcgagcagca actgcagcct gtggtatatt	660
agccattttg gcgataaaca ggataaaaaa attgcgccgg aaaccgcgg cagcattgaa	720
gtgccgtga acgaacgcat ttgcctgcag gtgggcagcc agtgcagcac caacgaaagc	780
gaaaaaccga gcattctggt ggaaaaatgc attagcccg cggaaggcga tccgaaagc	840
gcggtgaccg aactgcagtg catttggcat aacctgagct atatgaaatg cagctggctg	900
ccgggcccga acaccagccc ggataccaac tataacctgt attattggca tcgcagcctg	960
gaaaaaatc atcagtgcga aaacattttt cggaaggcc agtattttgg ctgcagcttt	1020
gatctgacca aagtgaaga tagcagcttt gaacagcata gcgtgcagat tatggtgaaa	1080
gataacgcgg gcaaaattaa accgagcttt aacattgtgc cgctgaccag ccgcgtgaaa	1140
ccgatccgc cgcataataa aaacctgagc ttccataacg atgatctgta tgtgcagtgg	1200
gaaaaccgc agaactttat tagccgctgc ctgttttatg aagtggagt gaacaacagc	1260
cagaccgaaa ccataacgt gttttatgtg caggaagcga aatgcgaaaa ccggaattt	1320
gaacgcaacg tggaaaacac cagctgcttt atggtgccgg gcgtgctgcc ggataacctg	1380
aacacgtgc gcattcgcgt gaaaaccaac aaactgtgct atgaagatga taaactgtgg	1440
agcaactgga gccaggaat gagcattggc aaaaaacgca acagaccct gtatattacc	1500
atgctgctga ttgtccgggt gattgtggcg ggcgcgatta ttgtgctgct gctgtatctg	1560
aaacgctga aaattattat tttccgccg attccggatc cgggcaaat ttttaagaa	1620
atgtttggcg atcagaacga tgataacctg cattggaaaa aatatgatat ttatgaaaaa	1680
cagaccaaag aagaaaccga tagcgtggtg ctgattgaaa acctgaaaaa agcgagccag	1740
<210> 156	
<211> 2922	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 156	
atggccttac cagtaccgc cttgtcctg ccgtggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccggtgagcg cgggccagtt tagcagcctg catgtgcgcg atacaaaaat tgaagtggcg	120

cagttttgtga aagatctgct gctgcatctg aaaaaactgt ttcgcgaagg ccgctttaac	180
ggaggagggtg gatctctgac ctgcctgggc ggcttttcga gcccgggccc ggtgccgcgc	240
agcaccgcgc tgcgcgaact gattgaagaa ctggtgaaca ttaccagaa ccagaaagcg	300
ccgctgtgca acggcagcat ggtgtggagc attaacctga ccgcgggcat gtattgcgcg	360
gcgctggaaa gcctgattaa cgtgagcggc tgcagcgcga ttgaaaaaac ccagcgcgcatg	420
ctgagcggct tttgcccgca taaatctgga ggcggaagcg ggggtggcgg cagcggcgggt	480
ggaggatcag gtggcggggg gtccgggggc ggaagtctgc agatgaaagt gctgcaggaa	540
ccgacctgcg tgagcgatta tatgagcatt agcacctgcg aatggaaaat gaacggcccc	600
accaactgca gcaccgaact gcgcctgctg tatcagctgg tgtttctgct gagcgaagcg	660
catactgca ttccgaaaa caacggcggc gcgggctgcg tgtgccatct gctgatggat	720
gatgtggtga gcgcggataa ctataccctg gatctgtggg cgggccagca gctgctgtgg	780
aaaggcagct ttaaacgag cgaacatgtg aaaccgcgcg cgccgggcaa cctgaccgtg	840
cataccaacg tgagcgatac cctgctgctg acctggagca acccgatatcc gccggataac	900
tatctgtata accatctgac ctatgcggtg aacatttga gcgaaaacga tccggcggat	960
tttcgcattht ataactgac ctatctggaa ccgagcctgc gcattgcggc gagcacctg	1020
aaaagcggca ttagctatcg cgcgcgctg cgcgctggg cgcagtgcta taacaccacc	1080
tggagcgaat ggagcccgag caccaaatgg cataacagct atcgcgacc gtttgaacag	1140
catctgctgc tggcgctgag cgtgagctgc attgtgattc tggcgggtg cctgctgtgc	1200
tatgtgagca ttacaaaaat taaaaagaa tgggtgggac agattccgaa cccggcgcgc	1260
agccgcctgg tggcgattat tattcaggat gcgcagggca gccagtggga aaaacgcagc	1320
cgcgccagg aaccggcgaa atgcccgcgt tggaaaaact gcctgaccaa actgctgccg	1380
tgctttctgg aacataacat gaaacgcgat gaagatccgc ataaagcggc gaaagaaatg	1440
ccgtttcagg gcagcggcaa aagcgctgg tgcccgtgg aaattagcaa aaccgtgctg	1500
tggccggaaa gcattagcgt ggtgcgctgc gtggaactgt ttgaagcgcc ggtggaatgc	1560
gaagaagaag aagaagtga agaagaaaaa ggcagctttt gcgcgagccc ggaaagcagc	1620
cgcatgatt ttcaggaagg ccgcgaaggc attgtggcgc gcctgaccga aagcctgttt	1680
ctggatctgc tggcggaaga aaacggcggc ttttgccagc aggatatggg cgaaagctgc	1740
ctgctgccgc cgagcggcag caccagcgcg catatgccgt gggatgaatt tccgagcgcg	1800
ggcccgaag aagcggcgcc gtggggcaaa gaacagccgc tgcatctgga accgagcccc	1860
ccggcgagcc cgaccagag cccggataac ctgacctgca ccgaaacccc gctggtgatt	1920

gcgggcaacc cggcgtatcg cagcttttagc aacagcctga gccagagccc gtgcccgcgc 1980

gaactgggcc cggatccgct gctggcgcgc catctggaag aagtggaacc ggaaatgccg 2040

tgcgtgccgc agctgagcga accgaccacc gtgccgcagc cggaaccgga aacctgggaa 2100

cagattctgc gccgcaacgt gctgcagcat ggcgcgccgg cggcgccggt gagcgcgccg 2160

accagcggct atcaggaatt tgtgcatgcg gtggaacagg gcggcaccca ggcgagcgcg 2220

gtggtgggcc tgggcccgcc gggcgaagcg ggctataaag cgttttagcag cctgctggcg 2280

agcagcgccg tgagcccgga aaaatgcggc ttggcgcgga gcagcggcga agaaggctat 2340

aaaccgtttc aggatctgat tccgggctgc ccgggcgata cggcgccggt gccggtgccg 2400

ctgtttacct ttggcctgga tcgcaaccg ccgcgcagcc cgagagcag ccatctgccg 2460

agcagcagcc cggaacatct gggcctggaa ccgggcgaaa aagtggaaga tatgccgaaa 2520

ccgccgtgc cgaggaaca ggcgaccgat ccgtgtgtgg atagcctggg cagcggcatt 2580

gtgtatagcg cgctgacctg ccatctgtgc ggccatctga aacagtgcc tggccaggaa 2640

gatggcgccc agaccccggt gatggcgagc ccgtgctgcg gctgctgctg cggcgatcgc 2700

agcagcccgc cgaccacccc gctgcgcgcg ccggatccga gcccgggcgg cgtgccgctg 2760

gaagcgagcc tgtgcccggc gagcctggcg ccgagcggca ttagcgaaaa aagcaaaagc 2820

agcagcagct ttcacccggc gccgggcaac gcgcagagca gcagccagac cccgaaaatt 2880

gtgaactttg tgagcgtggg ccgacatctat atgcgcgtga gc 2922

<210> 157

<211> 2181

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 157

atggccttac cagtgaccgc cttgetcctg ccgtggcct tgctgctcca cggccgagg 60

ccgtattttg gcaaaactga aagtaagctg agcgtgattc ggaatcttaa cgatcaggtg 120

ttattcatcg atcaaggcaa cagaccactc ttgaagata tgacagattc agactgtagg 180

gataatgccc ctaggacat ctttattata agcatgtata aggactctca gcccccggt 240

atggcagtaa cgattagcgt taagtgcgag aagatttcta cactttcatg cgaaaacaaa 300

atcatctcct tcaaagagat gaacctctcc gataatatca aagataccaa gtcggacata 360

atcttctttc agagatccgt cccaggacac gacaataaga tgcaattcga atccagcagt 420

tacgagggat acittctggc ttgtgagaag gaacgtgact tgttcaaact gatcctgaag 480
aaagaggacg agctaggga ccatctatc atgttctactg tgcagaacga ggactctgga 540
ggcgggaagcg ggggtggcgg cagcggcggg ggaggatcag gtggcggggg gtccgggggc 600

ggaagtctgc aggccgagag ctgcactagc cggccccata taactgtggt cgaaggggag 660
ccattctatc tgaacattg ttctgtctcc ctggcccatg aaattgaaac cacaaccaag 720
agctgttaca aatctagtgg gtctcaagag cagctcgagt tgaaccaag atcatctagt 780
aggatcgccc tgcagtactg cgttctagag ttttggccgg tggaattaaa tgacaccgga 840
tcttacttct tccagatgaa gaattacacc cagaaatgga agctgaacgt gatacgacgc 900
aacaagcact catgcttcac agaacgtcag gtgacctga aaatcgtgga agtgaanaag 960
ttctttcaga ttacatgcga gaacagttac tatcaaacgc tagtgaatag cagagcctg 1020

tacaaaaact gtaagaaact tctgtctggag aacaataaaa accctactat caaaaaaat 1080
gcagaattcg aggatcaggg ctattacagt tgtgtgcatt ttctccacca caatggtaag 1140
ctattcaata tcaccaagac gttcaacatc accattgtgg aggatcgctc caacatagta 1200
cctgtgttat tgggtcctaa acttaaccac gtggcagtgg agctggggaa aaacgtgaga 1260
ctcaattgct cagccttct gaacgaagag gatgttattt attggatgtt tggggaagaa 1320
aatggaagtg acccgaacat tcacgaagag aaggagatgc gaatcatgac accagagggg 1380
aatggcacg cgagtaaggt cctcagaatt gaaaatatg gcgaatcaa tctcaacgtc 1440

ctctataact gtaccgtagc atccacaggc ggcaactgata ctaagtcctt tatccttgtg 1500
cgtaaggccg atatggtga catccccgc cagctattca cagggggaat gatcattgct 1560
gttctgatcc tgggtggcagt agtgtgtttg gttactgtat gtgttatcta ccgcgtggac 1620
ttagtctgt tttatagga cctgaccga agagacgaaa cccttacaga tggcaagact 1680
tatgacgcgt tcgtgtcgta tcttaagaa tgccggcccg agaattggaga ggagcacacg 1740
tttgcgtcgc aaattctccc cagagtcctg gagaagcatt ttggttaca gctgtgcac 1800
ttcgaagag acgtcgtgcc cgggtggcgc gtggtcgacg agatacttc cctgatcgag 1860

aagtcccgca ggttgatcat agtctctca aagtcttaca tgagcaatga ggtgcggtac 1920
gaactcgaga gcggactgca tgaggcttta gtcgagagga agattaagat tatcttgatc 1980
gagtttacac ctgtgactga ctttacctc ctcctcagt cactgaaact ccttaagtct 2040
cacagggtac tgaagtggaa agctgataaa tccctctctt ataatagccg gttttggaag 2100
aacctattgt acctgatgcc agccaaaaca gtcaagcctg gacgcgatga gcccgaagtt 2160
ctgccagttc tgagcgagtc c 2181

<210> 158

<211> 2352

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 158

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg	60
ccgtattttg gcaaactcga aagtaagctg agcgtgattc ggaatcttaa cgatcaggtg	120
ttattcatcg atcaaggcaa cagaccactic tttgaagata tgacagattc agactgtagg	180
gataatgccc ctaggacat ctttattata agcatgtata aggactctca gccccgcggt	240
atggcagtaa cgattagcgt taagtgcgag aagatttcta cactttcatg cgaatacaaa	300
atcatctcct tcaaagagat gaacctccc gataatatca aagataccaa gtcggacata	360
atcttctttc agagatccgt cccaggacac gacaataaga tgcaattcga atccagcagt	420
tacgagggat actttctggc ttgtgagaag gaacgtgact tgttcaaact gatcctgaag	480
aaagaggacg agctagggga ccatctatc atgttctactg tgcagaacga ggactctgga	540
ggcgggaagcg ggggtggcgg cagcggcggg ggaggatcag gtggcggggg gtccgggggc	600
ggaagtctgc agtttaatat ctctggatgc agtacgaaga aattgctctg gacatactct	660
actaggagcg aggaagagtt cgtgcttttc tgcgatttac cagaaccaca gaaatcccat	720
ttttgtcaca gaaatcgtct ttctcctaag caggttcccg aacacctgcc ctctatgggc	780
tccaacgacc ttagtgacgt tcaatggtag cagcaaccaa gcaatggcga ccctctggaa	840
gacatacgca agagttacc ccatattatc caggataaat gcacgtaca ttctctgacc	900
ccaggcgtca acaacagtgg atcttatata ttaggccta agatgatcaa atccccctac	960
gacgtggctt gtgctgcaa gatgattctc gaggtgaagc ccagaccaa tgcctcatgt	1020
gagtactccg cctctcaca acaggacctt ctgctggggt cgaccggcag tataagctgc	1080
ccatcgctct cttgtcagag tgatgcgcag agccctgctg tgacatggtt caaaaacgga	1140
aagctactgt cagtggagcg ctcaaaccgt attgtagtag acgaagtcta cgactatcac	1200
caaggcacct acgtgtgcga ttatacacag tctgatacgg tctccagtgt gactgtgcgg	1260
gccgtggtgc aggtacggac catcgtgggg gacacaaaac tgaagcccga catccttgat	1320
ccagttgagg acacctgga ggtggagctc gggaagcccc tgactatctc ctgtaaagca	1380
agatttggct tcgagcgagt atttaacctt gttatcaagt ggtatattaa agatagcgat	1440
ctcgagtggg aggtatcagt gcctgaagcc aatccatca aatcaactct gaaggatgaa	1500

atcattgagc gaaatattat tcttgagaag gttaccagc gcgatctccg ccgcaaattt 1560
 gtctgtcttc tgcaaaacag cataggcaat actactcaga gcgtgcagct gaaagagaag 1620

cgtaggtgtc tcttggtgta catcctgctc ggaacaattg gtacactcgt agccgtgttg 1680
 gccgcctcag ccctgctcta caggcattgg attgaaatcg tgttgcttta caggacatat 1740
 cagagcaagg accagactct gggcgacaaa aaggatttcg atgcattcgt tagctatgct 1800
 aaatggtctt catttctag cgaagctaca tcctccctga gcgaggaaca cttagcctta 1860
 tctactgttc cagatgtgtt agaaaataaa tatggctata gcctgtgttt gctggagcgc 1920
 gacgttgca caggggggggt gtatgctgaa gacatcgtca gcatcatcaa gcggtccagg 1980
 aggggaatat ttatattaag ccctaactac gtcaacggtc catcgatttt cgaactgcag 2040

gctgcagtga acttggcgct cgatgaccag acgtcaagc tgattctcat caagttctgc 2100
 tactttcaag agcccgagtc tcttctcac ctagtcaaga aggcgctgag agtctgccc 2160
 accgtgacat ggcgaggact aaagtctgtg ccgccgaatt ccagattctg ggcaaagatg 2220
 cggatatcata tgcccgtaa aaattcccaa ggttttactt ggaaccagct gcggattacc 2280
 agtcggatct tcagtgga ggggtgtct agaaccgaga ccaccggaag atccagtcaa 2340
 cccaagaat gg 2352

<210> 159

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65						70						75						80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Tyr	Thr	Thr	Pro	Pro				
					85					90					95				
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Gly	Ser	Thr				
					100					105					110				
Ser	Gly	Ser	Gly	Lys	Pro	Gly	Ser	Gly	Glu	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu				
					115					120					125				
Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu				
					130					135					140				
Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr	Tyr	Ile	His	Trp				
145					150					155					160				
Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg	Ile	Tyr				
					165					170					175				
Pro	Thr	Asn	Gly	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe				
					180					185					190				
Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn				
					195					200					205				
Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ser	Arg	Trp	Gly				
210					215					220									
Gly	Asp	Gly	Phe	Tyr	Ala	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val				
225					230					235					240				
Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Gly														
245																			

<210> 160

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45

<210> 161

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 161

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
20

<210> 162

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 162

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110
<210> 163
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 163
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
20 25 30
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
35 40 45
Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
50 55 60
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro
65 70 75 80
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
100 105 110
Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125
Arg Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
130 135 140
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
145 150 155 160
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp

165 170 175
 Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 180 185 190
 Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser

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

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

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

 385 390 395 400
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 405 410 415

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
420 425 430

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
435 440 445

<210> 164

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

atggccttac cagtgaccgc cttgtctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
ccg 63

<210> 165

<211> 738

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 165

gacattcaaa tgacacagag tccctcatcc ctgagtcca gcgtgggcga tcgggtgact 60
ataacctgca gagctttctca ggacgtgaat accgctgtgg cgtggtacca gcagaagcca 120

ggcaaagcgc ctaagcttct catttatagt gccagcttcc tgtactcagg tgttccgtct 180
cgcttttctg gaagtagaag tgggaccgat ttacattga cgatcagcag cttgcagccc 240
gaagatttcg ccacctacta ctgtcagcag cactacacta cccaccgac atttgggtcaa 300
ggcacaaaag tagagattaa acgcactggg tccaccagcg ggagcgggaa acccggtctt 360
ggggagggga gcgaggtcca gctggtggaa tccgggggtg gtcttgtgca gccaggagga 420
tccttgaggt tgtcctgcgc cgcaagcggc tttaacatca aagatacata catccattgg 480
gtccgacagg cccctggaaa gggcctggag tgggtcgccc ggatctaccc aactaacggg 540

tacactcgct acgtgatag cgtcaagggt cggtttacta tttctgccga cacctcaaaa 600
aacacagcct acctccagat gaactctctc agagctgagg atacagccgt gtactattgc 660
agccggtggg gaggcgacgg gttctacgct atggatgtgt gggggcaggg cacactggtc 720

accgtgagct catccgga	738
<210> 166	
<211> 135	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 166	
accacgacgc cagcgccgcg accaccaaca ccggcgccca ccatcgcgtc gcagcccctg	60
tccttgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcggggggcg cagtgcacac gagggggctg	120
gacttcgcct gtgat	135
<210> 167	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide	
<400> 167	
atctacatct gggcgccctt ggccgggact tgtgggtcc ttctcctgtc actggttate	60
accctttact gc	72
<210> 168	
<211> 336	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic	
polynucleotide	
<400> 168	
agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc	60
tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gactacgatg ttttgacaa gagacgtggc	120
cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat	180
gaactgcaga aagataagat ggccgaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc	240
cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc	300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 336

<210> 169

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

atggccttac cagtgaccgc cttgctcctg ccgctggcct tgctgctcca cgccgccagg 60
ccggacattc aaatgacaca gaggccctca tcctcagtg ccagcgtggg cgatcgggtg 120
actataacct gcagagcttc tcaggacgtg aataccgtg tggcgtggtt ccagcagaag 180
ccaggcaaag cgcctaagct tctcatttat agtgccagct tcctgtactc aggtgttccg 240
tctcgctttt ctggaagtag aagtgggacc gatttcacat tgacgatcag cagcttgacg 300

cccgaagatt tcgccacctt ctactgtcag cagcactaca ctacccacc gacatttggg 360
caaggcaca aagtagagat taaacgcact ggttccacca gcgggagcgg gaaacccggc 420
tctggggagg ggagcgaggt ccagctggtg gaatccgggg gtggtcttgt gcagccagga 480
ggatccttga ggttgtcctg gcgcgcaagc ggctttaaca tcaaagatac atacatccat 540
tgggtccgac agggccctgg aaaggccctg gagggtgctg cccggatcta cccaactaac 600
gggtacactc gctacgtga tagcgtcaag ggtcggttta ctatttctgc cgacacctca 660
aaaaacacag cctacctcca gatgaactct ctgagagctg aggatacagc cgtgtactat 720

tgcagccggt ggggaggcga cgggttctac gctatggatg tgtgggggca gggcacactg 780
gtcacctga gtcacccgg aaccacgacg ccagcgcgc gaccaccaac accggcgccc 840
accatcgct cgagccctt gtcctgcgc ccagagcgt gccggccagc ggcggggggc 900
gcagtgcaca cgagggggtt ggacttcgcc tgtgatattt acatctgggc gcccttggcc 960
gggacttgtg gggctcttct cctgtcactg gttatcaccc ttactgcag agtgaagttc 1020
agcaggagcg cagacgcccc cgcgtaccag cagggccaga accagctcta taacagctc 1080
aatctaggac gaagagagga gtacgatgtt ttggacaaga gacgtggccg ggacctgag 1140

atggggggaa agccgagaag gaagaaccct caggaaggcc tgtacaatga actgcagaaa 1200
gataagatgg cggaggccta cagtgaattt gggatgaaag gcgagcgccg gaggggcaag 1260
gggcacgatg gcctttacca ggggtctcagt acagccacca aggacacctt cgacgccctt 1320
cacatgcagg ccctgcccc tcgc 1344

<210> 170

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(25)

<223> This sequence may encompass 1-5 "Gly Gly Gly Gly Ser"

repeating units

<400> 170

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 171

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 171

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 172

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 172

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 173

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 173

Ser 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 Ser Leu Gln

20 25

<210> 174

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro

20

<210> 175

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 176

<211> 400

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(400)

<223> This sequence may encompass 10-400 nucleotides

<220><223> See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 176

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	60
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	120
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	180
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	240
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	300
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	360
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	400

<210> 177

<211> 200

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(200)

<223> This sequence may encompass 10-200 nucleotides

<220><223> See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments

<400> 177

ccccccccc ccccccccc ccccccccc ccccccccc ccccccccc ccccccccc	60
---	----

cccccccccc ccccccccccc ccccccccccc ccccccccccc ccccccccccc ccccccccccc 120

cccccccccc ccccccccccc ccccccccccc ccccccccccc ccccccccccc ccccccccccc 180

cccccccccc ccccccccccc 200

<210> 178

<211> 98

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

Met Ala Leu Leu Leu Ala Leu Ser Leu Leu Val Leu Trp Thr Ser Pro

1 5 10 15

Ala Pro Thr Leu Ser Gly Thr Asn Asp Ala Glu Asp Cys Cys Leu Ser

20 25 30

Val Thr Gln Lys Pro Ile Pro Gly Tyr Ile Val Arg Asn Phe His Tyr

35 40 45

Leu Leu Ile Lys Asp Gly Cys Arg Val Pro Ala Val Val Phe Thr Thr

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Ile Ile Gln Arg Leu Gln Arg Thr Ser Ala Lys Met Lys Arg Arg

85 90 95

Ser Ser

<210> 179

<211> 89

<212>

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 179

Met Asn Ala Lys Val Val Val Val Leu Val Leu Val Leu Thr Ala Leu

1 5 10 15

Cys Leu Ser Asp Gly Lys Pro Val Ser Leu Ser Tyr Arg Cys Pro Cys

20 25 30

Arg Phe Phe Glu Ser His Val Ala Arg Ala Asn Val Lys His Leu Lys

35 40 45
Ile Leu Asn Thr Pro Asn Cys Ala Leu Gln Ile Val Ala Arg Leu Lys
50 55 60
Asn Asn Asn Arg Gln Val Cys Ile Asp Pro Lys Leu Lys Trp Ile Gln
65 70 75 80
Glu Tyr Leu Glu Lys Ala Leu Asn Lys
85