



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2178916 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.05.11
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.12.17
(86)	Europeisk søknadsnr	08796917.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.07.31
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.04.28
(30)	Prioritet	2007.07.31, US, 962811 P 2008.03.03, US, 67994 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA MK RS
(73)	Innehaver	Regeneron Pharmaceuticals, Inc., 777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, US-USA
(72)	Oppfinner	MARTIN, Joel, H., 244 Church Road, Putnam Valley, NY 10579, US-USA WANG, Li-Hsien, 184 Briarwood Drive, Somers, NY 10589, US-USA STEVENSON, Sean, 3001 Lexington Avenue, Mohegan Lake, NY 10547, US-USA ALLISON, Erin, M., 17 Paddock Lane, Brewster, NY 10509, US-USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Humane antistoffer mot humant cd20 og fremgangsmåte for bruk derav
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2006/130458 US-A1- 2004 167 319 WANG Y ET AL: "Ofatumumab - Human anti-CD20 monoclonal antibody treatment of lymphoma/leukemia treatment of rheumatoid arthritis" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 32, no. 5, May 2007 (2007-05), pages 408-410, XP002507264 ISSN: 0377-8282 TEELING J L ET AL: "Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas" BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 104, no. 6, 15 September 2004 (2004-09-15), pages 1793-1800, XP002330734 ISSN: 0006-4971 LEONARD J P ET AL: "New Agents in Development for Non-Hodgkin's Lymphoma" SEMINARS IN HEMATOLOGY, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 44, no. suppl. 4, 1 July 2007 (2007-07-01), pages s18-s21, XP009105775 ISSN: 0037-1963 LEONARD J P: "Targeting CD20 in follicular NHL: novel anti-CD20 therapies, antibody engineering, and the use of radioimmunoconjugates" HEMATOLOGY, NEW YORK, NY, US, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 335-339, XP003017383 ISSN: 0891-9763 UMANA P ET AL: "Novel 3(rd) generation humanized type II CD20 antibody with glycoengineered fc and modified elbow hinge for enhanced ADCC and superior apoptosis induction" BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 108, no. 11, PART 1, 9

December 2006 (2006-12-09), page 72A, XP008087672 ISSN: 0006-4971
STEIN R ET AL: "Mechanisms of anti-lymphoma effects of the humanized anti-CD22 monoclonal antibody, epratuzumab, and combination studies with anti-CD20 MAbs" BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 102, no. 11, 16 November 2003 (2003-11-16), pages 298b-299b, XP009029921 ISSN: 0006-4971
WINTER G ET AL: "Humanized antibodies", IMMUNOLOGY TODAY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, vol. 14, no. 6, 1 June 1993 (1993-06-01), pages 243-246, XP024347425, ISSN: 0167-5699, DOI: 10.1016/0167-5699(93)90039-N [retrieved on 1993-06-01]
BENDIG M M: "HUMANIZATION OF RODENT MONOCLONAL ANTIBODIES BY CDR GRAFTING", METHODS : A COMPANION TO METHODS IN ENZYMOLOGY, ACADEMIC PRESS INC., NEW YORK, NY, US, vol. 8, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 83-93, XP002943667, ISSN: 1046-2023

HUMANE ANTISTOFFER MOT HUMANT CD20 OG FREMGANGSMÅTE FOR BRUK DERAV

Oppfinnelsens område

5

Den foreliggende oppfinnelsen vedrørte humane antistoffer og antistofffragmen-ter som er spesifikke for humant CD20, farmasøytiske sammensetninger og terapeutiske fremgangsmåter derav.

10

Redegjørelse for beslektet teknikk

15

CD20 (også kjent som humant B-lymfocyt-begrenset differensieringsantigen eller Bp35; B-lymfocyt overflateantigen B1, Leu-16, BM5 og LF5) er et hydrofobt transmembranprotein med en molekylvekt på ~35 kD uttrykt på pre-B og modne B-lymfocytter (Valentine et al. (1989) J Biol Chem 264:11282; Einfield et al. (1988) EMBO J 7:711-717). Aminosyresekvensene til humant CD20 er kjent i SEQ ID NO:1 (GenBank Accession No. NP_690605). Anti-CD20 antistoffer er beskrevet i for eksempel US 5,736,137, WO 2004/056312 og US 2004/0167319.

20

Fremgangsmåter for å fremstille antistoffer som er nyttige som humane terapeutika inkluderer generering av kimære antistoffer og humaniserte antistoffer (se for eksempel US 6,949,245). Se også for eksempel WO 94/02602 og US 6,596,541, som beskriver fremgangsmåter for å generere genmodifiserte mus som er i stand til å produsere antistoffer som er nyttige for å danne humane terapeutika.

25

KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

30

I et første aspekt tilveiebringer oppfinnelsen et humant antistoff eller antigen-bindende fragment av et antistoff som spesifikt binder humant CD20 og er i stand til å indusere komplementavhengig cytotoksitet (CDC) i en human non-Hodgkins B-celle lymfom cellelinje med en antistoffkonsentrasjon 1nM eller mindre, utviser en EC50 på 0,2 nM eller mindre som målt i Daudi-celler, eller en

EC₅₀ på 0,4 nM eller mindre som målt ved RL-celler, og øker symptomfri overlevelsestid med 9 ganger eller mer når det administreres intravenøst i en dose på 10 mg/kg på mus podet med den humane non-Hodgkins B-celle lymfom cellelinjen Raji, sammenlignet med SCID-mus podet med den humane non-Hodgkins B-celle lymfom cellelinjen Raji som mottar 10 mg/kg av en human Fc-kontroll, hvori antistoffet eller antistofffragmentet omfatter:

- en tungkjede komplementær-bestemmende region 1 (HCDR1) og en lettkjede CDR1 (LCDR1), hvori HCDR1 og LCDR1 er SEQ ID NO:341 og 349;
- en tungkjede komplementær-bestemmende region 2 (HCDR2) og en lettkjede CDR2 (LCDR2), hvori HCDR2 og LCDR2 er SEQ ID NO:343 og 351; og
- en tungkjede komplementær-bestemmende region 3 (HCDR3) og en lettkjede CDR3 (LCDR3), hvori HCDR3 og LCDR3 er SEQ ID NO:345 og 353.

De tilveiebrakte antistoffene er humane antistoffer, foretrukket rekombinante antistoffer som spesifikt binder humant CD20. Disse antistoffene er karakterisert ved spesifikt å bindes til humant CD20 og ved å mediere dreping av B-celle-lymfomceller som uttrykker CD20. Antistoffene kan ha full lengde (for eksempel et IgG1- eller IgG4-antistoff) eller kan omfatte bare en antigen-bindende del (for eksempel et Fab-, F(ab')₂- eller scFv-fragment), og kan være modifisert for å utføre funksjonalitet, f.eks. å eliminere eller fremme residuelle effektorfunksjoner (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

Det antistoff- eller antigenbindende fragmentet derav binder spesifikt humant CD20 og er i stand til å indusere komplementavhengig cytotoksitet (CDC) til celler som uttrykker CD20 i nærvær av komplement, hvori antistoffet i en konsentrasjon på ca. 1 nM eller mindre induserer 50 % lysis av Daudi- og RL-celler i nærvær av 5 % normalt humant serum med komplement. Antistoffet eller fragmentet derav utviser en EC₅₀ på 0,2 nM eller mindre som målt i Daudi-celler eller en EC₅₀ på 0,4 nM som målt ved RL-celler. Antistoffet eller antistofffragmentet er i stand til å øke symptomfri overlevelsestid med 9 ganger eller mer sammenlignet med kontrollbehandlete dyr i en musemodell med humant lymfom.

Antistoffet eller fragmentet derav binder spesifikt humant CD20 og er i stand til å indusere antistoffavhengig cellulær cytotoksitet (ADCC) i celler som uttrykker CD20 i nærvær av perifere blodmononukleære celler (PBMC), hvori antistoffet

utviser en EC_{50} på 0,2 nM eller mindre, som målt i Daudi-celler. I foretrukne utførelsesformer utviser antistoffet en EC_{50} på ca. 50 pM eller mindre; ca. 20 pM eller mindre; ca. 10 pM eller mindre. I en foretrukken utførelsesform utviser antistoffer økt ADCC-aktivitet kan omfatte reduserte nivåer av fukosylering, for eksempel ca. 5 % fukose.

5

I én utførelsesform omfatter antistoffet eller den antigenbindende delen av antistoffet ifølge oppfinnelsen en tungkjede variabel region (HCVR, eng.: heavy chain variable region)-sekvens med SEQ ID NO:339, eller en i det vesentlige lignende sekvens derav. I en foretrukken utførelsesform omfatter antistoffet eller fragmentet HCVR-sekvensen med SEQ ID NO:339.

10

I en mer spesifikk utførelsesform omfatter antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav ytterligere en lettkjede variabel region (LCVR, eng.: light chain variable region)-sekvens med SEQ ID NO: 347, eller en i det vesentlige lignende sekvens derav. I en foretrukken utførelsesform omfatter antistoffet eller fragmentet LCVR-en med SEQ ID NO:347.

15

I spesifikke utførelsesformer omfatter antistoffet eller fragmentet derav HCVR-/LCVR-sekvensparet med SEQ ID NO: 339/347.

20

I et andre aspekt tilveiebringer oppfinnelsen isolerte nukleinsyremolekyler som koder et antistoff eller fragment derav. I spesifikke utførelsesformer koder nukleinsyremolekylet en HCVR hvori nukleotidsekvensen er SEQ ID NO: 338, eller en i det vesentlige identisk sekvens derav. I et beslektet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen et isolert nukleinsyremolekyl som koder en LCVR, hvori nukleotidsekvensen er SEQ ID NO: 346, eller en i det vesentlige lignende sekvens derav. I en foretrukket utførelsesform omfatter antistoffet eller antistofffragmentet henholdsvis en HCVR kodet av et nukleinsyremolekyl med SEQ ID NO: 338, en LCVR kodet av et nukleinsyremolekyl med SEQ ID NO: 346.

25

30

Antistoffet eller det antigenbindende fragmentet derav omfatter en tungkjede CDR3 (HCDR3) omfattende en aminosyresekvens med SEQ ID NO: 345; og en lettkjede CDR3 (LCDR3) omfattende en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEQ ID NO: 353. Antistoffet eller fragmentet derav omfatter som HCDR3 og LCDR3 sekvenspar SEQ ID NO: 345/353.

35

Antistoffet eller fragmentet derav omfatter ytterligere en tungkjede CDR1 (HCDR1) domenesekvens med SEQ ID NO: 341; en tungkjede CDR2 (HCDR2) domenesekvens med SEQ ID NO: 343; en lettkjede CDR1 (LCDR1) domenesekvens med SEQ ID NO: 349; en lettkjede CDR2 (LCDR2) domenesekvens med SEQ ID NO: 351. Antistoffet eller fragmentet derav omfatter tung- og lettkjede CDR-sekvenser med SEQ ID NO: 341, 343, 345, 349, 351 og 353.

I et fjerde aspekt presenterer oppfinnelsen isolerte nukleinsyremolekyler som koder et antistoff eller antigenbindende fragmenter ifølge oppfinnelsen, hvori nukleinsyremolekylene som koder et HCDR3-domene og et LCDR3-domene, er henholdsvis 344 og 352.

I et sjette aspekt tilveiebringer oppfinnelsen rekombinante ekspresjonsvektorer som bærer nukleinsyremolekylene ifølge oppfinnelsen, og vertsceller i hvilke slike vektorer er ført inn, så vel som fremgangsmåter for å danne antistoffene eller fragmentene derav ifølge oppfinnelsen oppnådd ved å dyrke vertscellene ifølge oppfinnelsen. Følgelig tilveiebringer oppfinnelsen en ekspresjonsvektor omfattende et nukleinsyremolekyl ifølge oppfinnelsen. Oppfinnelsen tilveiebringer ytterligere en fremgangsmåte for å fremstille et antihumant CD20 antistoff eller antigenbindende fragment av et antistoff omfattende trinnene med å føre inn ekspresjonsvektoren ifølge oppfinnelsen i en isolert vertscelle, å dyrke cellen under betingelser som tillater fremstilling av antistoffet eller antistofffragmentet, og å fange opp antistoffet eller antistofffragmentet som slik er fremstilt. Vertscellen kan være en prokaryotisk eller eukaryotisk celle, foretrukket er vertscellen en *E. coli*-celle eller en pattedyrcelle, slik som en CHO-celle. I en foretrukket utførelsesform kan et antistoff produseres med ulike mengder fukosylering. For eksempel kan en CHO-cellelinje velges for å produsere et antistoff eller et antistofffragment med et fukosyleringsområde fra et minimum på ca. 5 % til et maksimum på ca. 95 %.

I et syvende aspekt tilveiebringer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff eller antigenbindende fragment ifølge oppfinnelsen. Følgelig presenterer oppfinnelsen en farmasøytisk sammensetning omfattende antihumant CD20 antistoff eller fragment derav ifølge oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer.

I et åttende aspekt presenterer oppfinnelsen et fullstendig humant antistoff eller antistofffragment som er i stand til å bindes til humant CD20, med en EC_{50} på 0,2 nM eller mindre, som målt i Daudi-celler, eller en EC_{50} på 0,4 nM eller mindre som målt ved RL-celler, som målt ved cellebindingseksperimenter (beskrevet nedenfor). I en foretrukket utførelsesform utviser antistoffet ifølge oppfinnelsen en EC_{50} på ca. 10^{-9} til ca. 10^{-12} M eller høyere, for eksempel minst 10^{-9} M, minst 10^{-10} M, minst 10^{-11} M eller minst 10^{-12} M, når den måles ved å binde to antigener fremvist på celleoverflaten.

Oppfinnelsen omfatter anti-CD20 antistoffer som har et modifisert glykoliseringsmønster. I noen anvendelser kan modifisering for å fjerne uønskede glykoliseringssteder være nyttig, eller et antistoff som mangler en fukoseenhet som er til stede på oligosakkaridkjeden, for eksempel for å øke antistoffavhengig cellulær cytotoxiskitet- (ADCC-)funksjon (se Shield et al. (2002) JBC 277:26733). I andre anvendelser kan modifisering av en galaktosylering foretas for å modifisere komplementavhengig cytotoxiskitet (CDC).

I et niende aspekt presenterer oppfinnelsen et antistoff eller antigenbindende fragment av et antistoff som beskrevet ovenfor, til bruk for å lindre eller inhibere en CD20-mediert sykdom eller tilstand hos et menneske, hvori den behandlede sykdommen eller tilstanden er valgt fra gruppen bestående av non-Hodgkins lymfom, revmatoid artritt, systemisk lupus erytematose, Crohns sykdom, kronisk lymfocytisk leukemi og inflammatoriske sykdommer. I en beslektet utførelsesform omfatter oppfinnelsen bruk av et antistoff eller antigenbindende fragment av et antistoff ifølge oppfinnelsen, i fremstillingen av et medikament til bruk for å lindre eller inhibere en CD20-mediert sykdom eller tilstand hos et menneske, hvori sykdommen eller tilstanden er valgt fra gruppen bestående av non-Hodgkins lymfom, revmatoid artritt, systemisk lupus erytematose, Crohns sykdom, kronisk lymfocytisk leukemi og inflammatoriske sykdommer.

Andre formål og fordeler vil være åpenbare ut fra en gjennomgang av den følgende detaljerte beskrivelsen.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

Fig. 1 Kurve for symptomfri overlevelse. Resultater er vist for human Fc-kontroll, kontroll antistoffer I og II og antistoffer: 8G6-5, 9D4-7, 10F2-13, and 7E1-13.

DETALJERT BESKRIVELSE

5 Før de foreliggende fremgangsmåtene beskrives skal det forstås at denne oppfinnelsen ikke er begrenset til spesielle fremgangsmåter og eksperimentelle betingelser som er beskrevet, ettersom slike fremgangsmåter og betingelser kan variere. Det skal også forstås at terminologien anvendt heri bare har som formål å beskrive bestemte utførelsesformer og ikke er ment å være begrensende, ettersom omfanget av den foreliggende oppfinnelsen kun vil begrenses av de 10 medfølgende kravene.

Med mindre annet er definert, har alle tekniske og vitenskapelige betegnelser anvendt heri samme betydning som vanligvis vil oppfattes av en fagmann i teknikken som denne oppfinnelsen gjelder. Selv om hvilke som helst 15 fremgangsmåter og materialer som ligner eller tilsvarer de som er beskrevet heri kan anvendes til å praktisere eller teste den foreliggende oppfinnelsen, vil nå de foretrukne fremgangsmåtene og materialene bli beskrevet.

Definisjoner

20 Betegnelsen "CD20" inkluderer varianter og isoformer av humant CD20, som uttrykkes naturlig av celler. Binding av et antistoff ifølge oppfinnelsen til CD20-antigenet medierer dreping av celler som uttrykker CD20 (for eksempel en tumorcelle). Drepingen av celler som uttrykker CD20, kan oppstå på et antall måter, inkludert komplementavhengig cytotoksitet (CDC) til celler som 25 uttrykker CD20, apoptose til celler som uttrykker CD20, effektorcellefagocytose til celler som uttrykker CD20 eller effektorcelleantistoffavhengig cellulær cytotoksitet (ADCC) til celler som uttrykker CD20.

30 Betegnelsen "antistoff" som anvendt heri er ment å referere til immunoglobulin-molekyler omfattende fire polypeptidkjeder, to tung (H)-kjeder og to lett (L)-kjeder forbundet med hverandre ved disulfidbindinger. Hver tungkjede omfatter en tungkjede variabel region

(forkortet heri som HCVR eller VH) og en tungkjede konstant region. 35 Tungkjedens konstante region omfatter tre domener, CH1, CH2 og CH3. Hver lett kjede omfatter en lett kjede variabel region (forkortet heri som LCVR eller VL)

og en lettkjede konstant region. Lettkjedens konstante region består av ett domene (CL1). VH- og VL-regionene kan videre oppdeles i hypervariabilitets-regioner, kalt komplementær-bestemmende regioner (CDR), der det er flettet inn regioner som er mer konserverv, kalt struktureregioner (eng.: framework regions, FR). Hver VH og VL er sammensatt av tre CDR-er og fire FR-er, ordnet fra amino-terminus til karboksy-terminus i følgende rekkefølge: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Betegnelsen "antigenbindende del" av et antistoff (eller bare "antistoffdel" eller "antistofffragment") betyr som anvendt heri én eller flere fragmenter av et antistoff som bevarer evnen til spesifikt å bindes til et antigen (f.eks. hCD20). Det er vist at fragmenter av et fullengdes antistoff kan ivareta den antigenbindende funksjonen til et antistoff. Eksempler på bindende fragmenter omfattet av betegnelsen "antigenbindende del" av et antistoff inkluderer (i) et Fab-fragment, et monovalent fragment bestående av domenene VL, VH, CL1 og CH1; (ii) et $F(ab')_2$ -fragment, et bivalent fragment omfattende to $F(ab')$ -fragmenter forbundet ved hjelp av en disulfidbro ved hengselregionen (eng.: hinge region); (iii) et Fd-fragment bestående av domenene VH og CH1; (iv) et Fv-fragment bestående av domenene VL og VH til én enkelt arm av et antistoff; (v) et dAb-fragment (Ward et al. (1989) Nature 241:544-546), som består av et VH-domene; og (vi) en isolert komplementær-bestemmende region (CDR). Selv om de to domenene av Fv-fragmentet, VL og VH, er kodet for separate gener, kan de dessuten forbindes ved anvendelse av rekombinante fremgangsmåter ved en syntetisk linker som setter dem i stand til å dannes som én enkelt sammenhengende kjede i hvilken VL- og VH-regionene ordnes i par for å danne monovalente molekyler (kjent som enkeltkjede Fv (scFv); se for eksempel Bird et al. (1988) Science 242:423-426 og Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Slike enkeltkjededede antistoffer er også ment å være omfattet av betegnelsen "antigenbindende del" av et antistoff. Andre former for enkeltkjededede antistoffer, slik som diastoffer, er også omfattet (se f.eks. Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448).

En "CDR" eller komplementær-bestemmende region er en region der hypervariabilitet er flettet inn i regioner som er mer konserverv, betegnet "struktureregioner" (FR). I ulike utførelsesformer av anti-hCD20 antistoffet eller fragmentet ifølge oppfinnelsen kan FR-ene være identiske med de humane kimbane-sekvensene, eller de kan være modifisert naturlig eller kunstig.

5 Betegnelsen "overflateplasmonresonans" som anvendt heri refererer til et optisk fenomen som muliggjør analyse av sanntidsinteraksjoner ved deteksjon av endringer i proteinkonsentrasjoner i en biosensormatrise, for eksempel ved å anvende BIACORE™-systemet (Pharmacia Biosensor AB).

10 Betegnelsen "epitop" refererer til en antigendeterminant som samvirker med et spesifikt antigenbindende sted i den variable regionen av et antistoffmolekyl kjent som en paratop. Ett enkelt antigen kan ha mer en én epitop. Epitoper kan være enten konformasjonelle eller lineære. En konformasjonell epitop produseres av aminosyrer fra ulike segmenter plassert romlig ved siden av hverandre og som har én (eller flere) lineære polypeptidkjede(r). En lineær epitop er en epitop produsert av tilgrensende aminosyrerester i en polypeptidkjede. Under visse omstendigheter kan en epitop inkludere andre enheter, slik som sakkarider, fosforylgrupper eller sulfonylgrupper til antigenet.

20 Når det refereres til en nukleinsyre eller fragment derav, angir betegnelsen "vesentlig identitet" eller "i det vesentlige identiske" at når den er optimalt innrettet med egnede nukleotidinnsettinger eller delesjoner med en annen nukleinsyre (eller dens komplementære tråd), er det nukleotidsekvensidentitet i minst ca. 95 %, og mer foretrukket minst 96 %, 97 %, 98 % eller 99 % av nukleotidbasene, som målt ved en hvilken som helst velkjent algoritme for sekvensidentitet, slik som FASTA, BLAST eller GAP, som omtalt nedenfor.

25 Som anvendt på polypeptider betyr betegnelsen "vesentlig likhet" eller "i det vesentlige lik" at to peptidsekvenser, når disse er innrettet optimalt, slik som ved hjelp av programmene GAP eller BESTFIT ved å anvende standard gapvekter (eng.: default gap weights), deler minst 95 % sekvensidentitet, enda mer foretrukket minst 98 % eller 99 % sekvensidentitet. Foretrukket avviker restposisjoner som ikke er identiske, fra hverandre når det gjelder konservative aminosyresubstitusjoner. En "konservativ aminosyresubstitusjon" er én i hvilken en aminosyrerest er substituert med en annen aminosyrerest som har en sidekjede (R-gruppe) med lignende kjemiske egenskaper (f.eks. ladning eller hydrofobisitet). En konservativ aminosyresubstitusjon vil generelt ikke vesentlig endre et proteins funksjonelle egenskaper. I tilfeller der to eller flere aminosyresekvenser avviker fra hverandre i konservative substitusjoner, kan prosenten eller graden av likhet justeres oppover for å korrigere for

substitusjonens konservative natur. Middel for å foreta denne justeringen er velkjent for fagmannen. Se f.eks. Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Eksempler på grupper av aminosyrer som har sidekjeder med lignende kjemiske egenskaper inkluderer 1) alifatiske sidekjeder: glysin, alanin, valin, leucin og isoleucin; 2) alifatisk-hydroksyl-sidekjeder: serin og treonin; 3) amidholdige sidekjeder: asparagin og glutamin; 4) aromatiske sidekjeder: fenylalanin, tyrosin og tryptofan; 5) basiske sidekjeder: lysin, arginin og histidin; 6) sure sidekjeder: aspartat og glutamat og 7) svovelholdige sidekjeder: cystein og metionin. Foretrukne konservative aminosyresubstitusjonsgrupper er: valin-leucin-isoleucin, fenylalanin-tyrosin, lysin-arginin, alanin-valin, glutamat-aspartat og asparagin-glutamin. Alternativt er en konservativ erstatning en hvilken som helst endring som har en positiv verdi i PAM250 log-sannsynlighetsmatrisen beskrevet i Gonnet et al. (1992) *Science* 256: 1443-45. En "moderat konservativ" erstatning er en hvilken som helst endring som har en ikke-negativ verdi i PAM250 log-sannsynlighetsmatrisen.

Sekvenslikhet for polypeptider måles typisk ved å anvende sekvensanalyseprogramvare. Proteinanalyseprogramvare matcher ulike sekvenser ved å anvende mål på likhet tildelt ulike substitusjoner, delesjoner og andre modifikasjoner, inkludert konservative aminosyresubstitusjoner. For eksempel inneholder GCG-programvare programmer slik som GAP og BESTFIT, som kan anvendes med standard parametere for å bestemme sekvenshomologitet eller sekvensidentitet mellom nært beslektede polypeptider, slik som homologe polypeptider fra ulike arter av organismer eller mellom et villtypeprotein og et mutein derav. Se f.eks. GCG versjon 6,1. Polypeptidsekvenser kan også sammenlignes ved å anvende FASTA med standard eller anbefalte parametere; et program i GCG Version 6.1. FASTA (f.eks. FASTA2 og FASTA3) tilveiebringer innrettinger og prosent sekvensidentitet for regionene med den beste overlappingen mellom forespørsel- og søkesekvenser (Pearson (2000) *supra*). En annen foretrukket algoritme når en sekvens ifølge oppfinnelsen sammenlignes med en database som inneholder et stort antall sekvenser fra ulike organismer, er dataprogrammet BLAST, særlig BLASTP eller TBLASTN, der det anvendes standard parametere. Se f.eks. Altschul et al. (1990) *J. Mol. Biol.* 215: 403-410 og Altschul et al. (1997) *Nucleic Acid Res.* 25:3389-402.

Betegnelsen "effektiv mengde" er en konsentrasjon eller mengde av et antistoff eller antigenbindende fragment av et antistoff som resulterer i at en spesiell

fastsatt hensikt oppnås. En "effektiv mengde" av et anti-CD20 antistoff eller antigenbindende fragment av et antistoff derav kan bestemmes empirisk. Videre er en "terapeutisk effektiv mengde" en konsentrasjon eller mengde av et anti-CD20 antistoff eller antigenbindende fragment derav som er effektiv for å oppnå en fastsatt terapeutisk effekt. Denne mengden kan også bestemmes empirisk.

Fremstilling av humane antistoffer

Fremgangsmåter for å generere humane antistoffer inkluderer for eksempel VelocImmune™ (Regeneron Pharmaceuticals), XenoMouse™-teknologi (Green et al. (1994) Nature Genetics 7:13-21; Abgenix), "minilocus"- tilnærmingen, og fagvisning (og se for eksempel, US 5,545,807, US 6,787,637). VelocImmune™-teknologi (US 6, 596,541) omfatter en fremgangsmåte for å generere et høyspesifikt fullstendig humant antistoff til et utvalgt antigen. Denne teknologien innebærer generering av en transgenetisk mus som har et genom omfattende humane tung- og lettkjede variable regioner som er operativt forbundet til endogene konstante regionloci hos mus, slik at musen produserer et antistoff omfattende en human variable region og en konstant region hos mus som respons på antigenstimulering. DNA-et som koder de variable regionene til antistoffets tung- og lettkjeder, er isolert og operativt forbundet til DNA som koder de humane tung- og lettkjedenes konstante regioner. DNA-et uttrykkes da i en celle som er i stand til å uttrykke det fullstendig humane antistoffet. I spesifikk utførelsesform er cellen en CHO-celle.

Antistoffer kan være terapeutisk nyttige i blokkeringen av en ligand-reseptorinteraksjon eller inhibering av reseptorbestanddelinteraksjon, fremfor ved å drepe celler gjennom å feste komplement- (CDC) og deltakelsesantistoff-avhengig cellemediert cytotoksisitet (ADCC). Den konstante regionen til et antistoff er viktig for et antistoffs evne til å feste komplement og mediere celleavhengig cytotoksisitet. Et antistoffs isotyp kan slik velges ut fra om det er ønskelig at antistoffet medierer cytotoksisitet.

Humane immunoglobuliner kan eksistere i to former som er assosiert med hengselheterogenitet. I én form omfatter et immunoglobulinmolekyl en stabil firekjedet konstruksjon på ca. 150-160 kDa i hvilken dimerne holdes sammen av en interkjede tungkjede disulfidbinding. I en andre form er ikke dimerne forbundet via interkjede disulfidbindinger, og et molekyl på ca. 75-80 kDa

dannes, sammensatt av kovalent koblede lett- og tungkjede (halv-antistoff). Disse formene har vært svært vanskelig å skille, selv etter affinitetsrensing. Forekomstfrekvensen av den andre formen i ulike intakte IgG-isotyper skyldes, men er ikke begrenset til, strukturelle forskjeller assosiert med
 5 hengselregionisotypen til antistoffet. Én enkelt aminosyresubstitusjon i hengselregionen til den humane IgG4-hengselen kan redusere forekomsten av den andre formen betydelig (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30: 105) til nivåer som typisk observeres ved å anvende en human IgG1-hengsel. Den foreliggende oppfinnelsen omfatter antistoffer som har én eller flere mutasjoner i
 10 hengsel-, CH2- eller CH3-regionen, noe som kan være ønskelige for eksempel i produksjon for å forbedre ytelsen til den ønskede antistoffformen.

Antistoffer ifølge oppfinnelsen fremstilles foretrukket ved anvendelse av VelocImmune™-teknologi. En transgenetisk mus i hvilken det endogene
 15 immunoglobulinets tung- og lettkjede variable regioner erstattes med de tilsvarende humane variable regionene, utfordres med det aktuelle antigenet, og lymfatiske celler (slik som B-celler) fanges opp fra musene som uttrykker antistoffer. De lymfatiske cellene kan fusjoneres med en myelomcellelinje for å produsere uendelige hybridomcellelinjer, og slike hybridomcellelinjer screenes og
 20 velges ut for å identifisere hybridomcellelinjer som produserer antistoffer som er spesifikke for det aktuelle antigenet. DNA som koder de variable regionene til tungkjeden og lettkjeden, kan isoleres og forbindes til ønskede isotype konstante regioner til tungkjeden og lettkjeden. Et slikt antistoffprotein kan produseres i en celle, slik som en CHO-celle. Alternativt kan DNA som koder de antigenspesifikke
 25 kimære antistoffene eller de variable domenene til lett- og tungkjedene, isoleres direkte fra antigenspesifikke lymfocytter.

Generelt har antistoffene ifølge den foreliggende oppfinnelsen svært høye affiniteter, og har typisk K_D på fra 10^{-8} til 10^{-12} M eller høyere, for eksempel
 30 minst 10^{-8} M, minst 10^{-9} M, minst 10^{-10} M, minst 10^{-11} M, eller minst 10^{-12} M, eller EC_{50} på fra 10^{-9} til 10^{-12} M eller høyere, for eksempel 10^{-9} M, minst 10^{-10} M, minst 10^{-11} M, eller minst 10^{-12} M, når det måles ved binding til antigen som er fremvist på celleoverflaten.

Høyaffinitets kimære antistoffer isoleres opprinnelig og har en human variabel region og en konstant region hos mus. Som beskrevet nedenfor er antistoffene karakterisert og valgt ut fra ønskede egenskaper, inkludert affinitet, selektivitet,

5 epitop etc. De konstante regionene hos mus erstattes med en ønsket human konstant region for å generere det fullstendig humane antistoffet ifølge oppfinnelsen, for eksempel villtype eller modifisert IgG1 eller IgG4 (for eksempel SEQ ID NO:416, 417, 418). Selv om den utvalgte konstante regionen kan variere ut fra spesifikk bruk, ligger høyaffinitets antigenbindende og målspesifikke egenskaper i den variable regionen.

Epitop avbildning og beslektede teknologier

10 For å screene for antistoffer som bindes til en spesiell epitop, kan et rutinemessig kryssblokkeringsassay, slik som det som beskrives i "Antibodies: A Laboratory Manual" 1988 Cold Spring Harbor Laboratory, Harlow and Lane, eds., foretas. Andre fremgangsmåter inkluderer alaninskanningsmutanter, peptid-flekker (Reineke (2004) Methods Mol Biol 248:443-63) eller peptidspaltungs-analyse som beskrevet i eksempelet nedenfor. I tillegg kan fremgangsmåter slik
15 som epitopeksisjon, epitopekstraksjon og kjemisk modifisering av antigener anvendes (Tomer (2000) Protein Science: 9: 487-496).

20 For å sikre antistoffenes bindingsegenskaper ble mutante CD20-proteiner bestående av utvalgte aminosyresubstitusjoner konstruert. De mutante CD20-proteinene inneholdt substitusjoner av visse aminosyrer som finnes i det humane proteinet med tilsvarende aminosyrer som finnes i museproteinet. Denne tilnærmingen bidro til å sikre at de mutante CD20-proteinene beholdt sin tertiære struktur og angivelig eventuelle konformasjonelle epitoper. Binding av test-antistoffene til disse mutante CD20-proteinene ble sammenlignet med
25 binding av kontroll (kjente) CD20 antistoffer, som målt ved FACS. Ingen av antistoffene ifølge oppfinnelsen viste en bindingsprofil som var identisk (i forhold til hver enkelt mutant) med noen av kontrollantistoffene.

Immunkonjugater

30 Oppfinnelsen omfatter et humant anti-CD20 monoklont antistoff konjugert til en terapeutisk enhet ("immunkonjugat"), slik som et cytotoxin, et kjemoterapeutisk legemiddel, et immunosuppressivt middel eller en radioisotop. Cytotoksiske midler inkluderer et hvilket som helst middel som er skadelig for celler. Eksempler på egnede cytotoksiske midler og kjemoterapeutiske midler for å
35 danne immunkonjugater er kjent i teknikken, se for eksempel WO 05/103081.

Bispesifikke stoffer

Antistoffene ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan være monospesifikke, bispesifikke eller multispesifikke. Multispesifikke antistoffer kan være spesifikke for ulike epitoper til ett målpolypeptid, eller kan inneholde antigenbindende domener som er spesifikke for mer en ett målpolypeptid. Se f.eks. Tutt et al. (1991) J. Immunol. 147:60-69. De humane anti-CD20 antistoffene kan forbindes med eller uttrykkes samtidig med et annet funksjonelt molekyl, f.eks. et annet peptid eller protein. For eksempel kan et antistoff eller fragment derav være funksjonelt forbundet (f.eks. ved kjemisk kobling, genetisk fusjon, ikke-kovalent forbindelse eller annet) til én eller flere andre molekylenheter, slik som et annet antistoff eller antistofffragment, for å produsere et bispesifikt eller et multispesifikt antistoff med en andre bindingsspesifisitet. Et multispesifikt antistoff ifølge oppfinnelsen kan spesifikt binde både en CD20-uttrykkende celle og en human effektorcelle som uttrykker et polypeptid, slik som en human Fc-reseptor, og/eller bestanddeler av T-cellereseptorkomplekset. I én utførelsesform omfatter det multispesifikke antistoffet ifølge oppfinnelsen en CD20-bindende del og et cytokin.

Terapeutiske anvendelser

De humane antistoffene, antistoffenes antigenbindende fragmenter, immunkonjugater og bispesifikke molekyler ifølge oppfinnelsen er nyttige i terapeutiske metoder til å behandle humane sykdommer som inhiberes eller bedres ved å inhibere vekst av celler som uttrykker CD20, og/eller som dreper celler som uttrykker CD20. Virkningsmekanismen ved hvilken de terapeutiske metodene ifølge oppfinnelsen oppnås, inkluderer dreping av cellen som uttrykker CDC i nærvær av effektorceller, for eksempel ved CDC, apoptose, ADCC, fagocytose eller ved en kombinasjon av to eller flere av disse mekanismene. Mekanismen for å oppnå den terapeutiske effekten til molekylene ifølge oppfinnelsen, kan resultere i direkte dreping eller inhibering av celler som uttrykker CD20, eller indirekte gjennom å inhibere celler som ikke uttrykker CD20, for eksempel uttrykker et strukturelt beslektet celle-overflateantigen (dvs. uten kryssreaktivitet til beslektede, men funksjonelt distinkte celleoverflateantigener). Celler som uttrykker CD20 som kan inhiberes eller drepes ved å anvende de humane antistoffene ifølge oppfinnelsen, inkluderer for eksempel tumorigene B-celler.

Eksempler på sykdommer og tilstander som innebærer celler som uttrykker CD20, inkluderer, men er ikke begrenset til, tumorigene sykdommer, slik som B-celle lymfom (NHL, forløper B-celle lymfoblastisk leukemi/lymfom, moden B-celle neoplasmer, B-celle kronisk lymfocytisk leukemi/lite lymfocytisk lymfom, B-celle prolymfocytisk leukemi, lymfoplasmacyttisk lymfom, kappecellelymfom, follikulært lymfom, lymfom i kutant follikkelsenter, marginalsone B-celle lymfom, hårcelleleukemi, diffust stort B-celle lymfom, Burkitts lymfom, plasmacytom, plasmacellemyelom, post-transplant lymfoproliferativ sykdom, Waldenstrøms makroglobulinemi og anaplastisk stor-cellelymfom); immunsykdommer, slik som autoimmune sykdommer (psoriasis, psoriasisartritt, dermatitt, systemisk sklerodermi og sklerose, inflammatorisk tarmsykdom, Crohns sykdom, ulcerøs colitt, åndenødssyndrom, meningitt, encefalitt, uveitt, glomerulonefritt, eksem, astma, aterosklerose, leukocytadhesjonsdefekt, multippel sklerose, Raynauds syndrom, Sjøgrens syndrom, juvenil diabetes, Reiters sykdom, Behcets sykdom, immunkompleks nefritt, IgA-nevropati, IgM-polynevropati); immunmediert trombocytopeni, akutt idiopatisk trombocytopenisk purpura og kronisk idiopatisk trombocytopenisk purpura, hemolytisk anemi, myasthenia gravis, lupusnefritt, systemisk lupus erythematosus, revmatoid artritt, atopisk dermatitt, pemphigus, Graves' sykdom, Hashimotos tyreoiditt, Wegeners granulomatose, Omenns syndrom, kronisk nyresvikt, akutt infeksiøs mononucleose, HIV og herpesvirus-assosierte sykdommer; alvorlig akutt åndenødssyndrom og korioretinitt; sykdommer og forstyrrelser forårsaket av infeksjon av B-celler med virus, slik som Epstein-Barr-virus. Sykdommen eller tilstanden som blir mildnet eller inhibert ved hjelp av oppfinnelsen, er én som er valgt fra non-Hodgkins lymfom, revmatoid artritt, systemisk lupus erytematose, Chrons sykdom, kronisk lymfocytisk leukemi og inflammatorisk sykdom.

I en spesifikk utførelsesform blir individet som får antistoffet administrert, i tillegg behandlet med et kjemoterapeutisk middel, stråling eller et middel som modulerer (fremmer eller inhiberer) uttrykket eller aktiviteten til en Fc-reseptor, slik som et cytokin. Typisk inkluderer cytokiner for administrering under behandling granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF), granulocyttnakrofagkolonistimulerende faktor (GM-CSF), interferon-gamma. (IFN- γ) og tumornekrosefaktor (TNF). Typisk inkluderer terapeutiske midler blant annet antineoplastiske midler, slik som doxorubicin, cisplatin, bleomycin, karmustin, klorambucil og syklofosamid.

Terapeutisk administrering og formuleringer

Oppfinnelsen tilveiebringer terapeutiske sammensetninger omfattende de humane anti-CD20 antistoffene eller antigenbindende fragmentene derav ifølge den foreliggende oppfinnelsen. De terapeutiske sammensetningene i samsvar med oppfinnelsen vil administreres med egnede bærere, eksipienter og andre midler som er inkorporert i formuleringer for å tilveiebringe forbedret overføring, levering, toleranse og lignende. Generelt kan bærere, eksipienter eller andre midler inkludere for eksempel oljer (f.eks. canola, bomullsfrø, peanøtt, saflortistel, sesam, sojabønne), fettsyrer og salter og estere derav (f.eks. oleinsyre, stearinsyre, palmitinsyre), alkoholer (f.eks. etanol, benzylalkohol), polyalkoholer (f.eks. glyserol, propylenglykoler og polyetylenglykoler, f.eks., PEG 3350), polysorbater (f.eks., polysorbat 20, polysorbat 80), gelatin, albumin (f.eks. humant serumalbumin), salter (f.eks. natriumklorid) suksinsyre og salter derav (f.eks., natriumsuksinat), aminosyrer og salter derav (f.eks. alanin, histidin, glysin, arginin, lysin), eddikksyre eller et salt eller en ester derav (f.eks. natriumacetat, ammoniumacetat), sitronsyre og salter derav (f.eks. natriumcitrat), benzoinssyre og salter derav, fosforsyre og salter derav (f.eks. monobasisk natriumfosfat, dibasisk natriumfosfat), melkesyre og salter derav, polymelkesyre, glutaminsyre og salter derav (f.eks. natriumglutamat), kalsium og salter derav (f.eks. kalsiumklorid, kalsiumacetat), fenol, sukkere (f.eks. glukose, sukrose, laktose, maltose, trehalose), erytritol, arabitol, isomalt, laktitol, maltitol, mannitol, sorbitol, xylitol, ikke-ioniske surfaktanter (f.eks. TWEEN® 20, TWEEN® 80), ioniske surfaktanter (f.eks. natriumdodecylsulfat), klorbutanol, DMSO, natriumhydroksid, glyserin, m-kresol, imidazol, protamin, sink og salter derav (f.eks. sinksulfat), timerosal, metylparaben, propylparaben, karboksymetylcellulose, klorbutanol og heparin. Andre ikke-terapeutiske midler er beskrevet i US 7,001,892, særlig i tabell A. En rekke egnede formuleringer kan finnes i formularet som er kjent for alle farmasøytiske kjemikere: Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Easton, Pa). Disse formuleringene inkluderer for eksempel pulvere, pastaer, salver, geleer, vokser, oljer, lipider, lipid (kationisk eller anionisk)-holdige vesikler (slik som LIPOFECTIN™), DNA-konjugater, anhydride absorberingspastaer, olje-i-vann- og vann-i-olje-emulsjoner, emulsjoner karbovoks (polyetylenglykoler med ulike molekylvekter), halvfaste geler og halvfaste blandinger inneholdende karbovoks. Hvilke som helst av de foregående blandinger kan være egnet til behandlinger og terapier i samsvar med den foreliggende oppfinnelsen, forutsatt at den aktive

ingrediensen i formuleringen ikke aktiveres av formuleringen, og at formuleringen er fysiologisk kompatibel og akseptabel for administreringsveien. Se også Powell et al. PDA (1998) J Pharm Sci Technol. 52:238-311 og henvisningene deri for ytterligere informasjon relatert til eksipienter og bærere som er velkjent for farmasøytiske kjemikere.

Dosen av terapeutiske sammensetninger kan variere avhengig av alderen og størrelsen til et individ som skal administreres, målsykdommen, tilstandene, administreringsvei og lignende. Når antistoffet ifølge den foreliggende oppfinnelsen anvendes for å behandle ulike tilstander og sykdommer forbundet med CD20-aktivitet, inkludert non-Hodgkins lymfom, revmatoid artritt, systemisk lupus erytematose, Crohns sykdom, kronisk lymfocytisk leukemi, inflammatoriske sykdommer og lignende hos en voksen pasient, er det fordelaktig å administrere intravenøst antistoffet ifølge den foreliggende oppfinnelsen normalt i én enkelt dose på ca. 0,01 til ca. 20 mg/kg kroppsvekt, foretrukket ca. 0,1 til ca. 10 mg/kg kroppsvekt og mer foretrukket ca. 0,1 til ca 5 mg/kg kroppsvekt. Avhengig av tilstandens eller sykdommens alvorlighetsgrad kan behandlingens frekvens og varighet justeres. I annen parenteral administrering og oral administrering kan antistoffet administreres i en dose som tilsvarer dosen angitt ovenfor.

Ulike leveringssystemer er kjent og kan anvendes for å administrere den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen, f.eks. innkapsling av liposomer, mikropartikler, mikrokapsler, rekombinante celler som er i stand til å uttrykke de mutante virusene, reseptormediert endocytose (se f.eks. Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Fremgangsmåter for innføring inkluderer, men er ikke begrenset til, intradermale, intramuskulære, intraperitoneale, intravenøse, subkutane, intranasale, epidurale og orale veier. Sammensetningen kan administreres via en hvilken som helst passende vei, for eksempel ved infusjon eller bolusinjeksjon, ved absorbering gjennom epiteliale eller mukokutane hinner (f.eks. oral slimhinne, rektal og intestinal slimhinne etc.) og kan administreres sammen med et andre terapeutisk aktive midler. Administreringen kan foretrukket være systemisk eller lokal.

Den farmasøytiske sammensetningen kan også leveres i en vesikkel, særlig et liposom (se Langer (1990) Science 249:1527-1533). I visse situasjoner kan den farmasøytiske sammensetningen leveres i et system med kontrollert frisetting. I

én utførelsesform kan en pumpe anvendes (se Langer, supra; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). I en annen utførelsesform kan polymere materialer anvendes (se Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984). I enda en annen utførelsesform kan et system med kontrollert frisetting plasseres i nærheten av sammensetningens mål og krever slik bare en fraksjon av den systemiske dosen (se f.eks. Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, s. 115-138 1984).

De injiserbare preparatene kan inkludere doseformer for intravenøse, subkutane, intrakutane og intramuskulære injeksjoner, dryppinfusjoner etc. Disse injiserbare preparatene kan fremstilles ved fremgangsmåter som er offentlig kjent. De injiserbare preparatene kan for eksempel fremstilles ved å løse opp, suspendere eller emulgere antistoffet eller dets salt beskrevet ovenfor i et sterilt vandig medium eller et annet oljeholdig medium som konvensjonelt brukes til injeksjoner. Som vandig medium for injeksjoner finnes for eksempel fysiologisk saltoppløsning, en isoton oppløsning som inneholder glukose og andre hjelpestoffer etc., som kan brukes i kombinasjon med et egnet solubiliseringmiddel, slik som en alkohol (f.eks. etanol), en polyalkohol (f.eks. propylenglykol, polyetylglykol) en ikke-ionisk surfaktant [f.eks. polysorbat 80, HCO-50 (polyoksyetylen (50 mol) addukt av hydrogenert ricinusolje)], etc. Som oljeholdig medium brukes f.eks. sesamolje, sojabønneolje etc., som kan brukes i kombinasjon med et solubiliseringmiddel, slik som benzylbenzoat, benzylalkohol etc. Injeksjonen som slik er fremstilt, fylles foretrukket i en egnet ampulle.

Fordelaktig dannes de farmasøytiske sammensetningene for oral og parenteral bruk beskrevet ovenfor til doseformer i en enhetsdose egnet for å passe til en dose av den aktive ingrediensen. Slike doseformer i en enhetsdose inkluderer for eksempel tabletter, piller, kapsler, injeksjoner (ampuller), stikkpiller etc. Mengden av det inneholdte ovennevnte antistoffet er generelt ca. 5 til 500 mg per doseform i en enhetsdose; særlig i form av injeksjon, det er foretrukket at ovennevnte antistoff er inneholdt i ca. 5 til 100 mg og i ca. 10 til 250 mg for de andre doseformene.

EKSEMPLER

De følgende eksemplene er fremsatt for å tilveiebringe til fagmannen en fullstendig redegjørelse og beskrivelse av hvordan fremgangsmåtene og sammensetningene ifølge oppfinnelsen skal fremstilles og brukes, og er ikke ment å begrense omfanget av hva oppfinnerne ser som deres oppfinnelse. Det er lagt ned arbeid i å sikre nøyaktighet med hensyn til anvendte tall (f.eks. mengder, temperatur osv.), men noen forsøksfeil og -avvik bør forklares. Med mindre noe annet er angitt, er deler vektdeler, molekylvekt er gjennomsnittlig molekylvekt, temperatur er i grader celsius, og trykk er ved eller nær atmosfærisk trykk.

Eksempel 1. Generering av humane antistoffer til menneske CD20.

Immunisering av gnagere kan foretas ved en hvilken som helst fremgangsmåte som er kjent i teknikken (se for eksempel Harlow & Lane, eds. (1986) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York; Malik and Lillehoj, *Antibody techniques*: Academic Press, 1994, San Diego). I én utførelsesform administreres celler som uttrykker CD20, direkte til mus som har DNA-loci som koder både humant Ig tungkjede variable regioner og Kappa lettkjede variable regioner (VelocImmune™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; US 6,596,541) med en adjuvant for å simulere immunresponsen. Slike adjuvanter kan inkludere fullstendig og ufullstendig Freund's adjuvant, MPL+TDM adjuvantsystem (Sigma) eller RIBI (muramyldipeptider) (se O'Hagan, *Vaccine Adjuvant*, fra Human Press, 2000, Totawa, NJ). For å oppnå høye uttrykksnivåer av humant CD20 på en celleoverflate, transiseres murincellelinjene, MG87- og/eller NS/0-cellene med et plasmid som koder for humant CD20, og celler som uttrykker høye nivåer av CD20 anrikes ved å bruke FACS-teknologi. I én utførelsesform administreres CD20 indirekte som et DNA-plasmid som inneholder et CD20-gen, og CD20 uttrykkes ved å bruke vertens proteinuttrykkssystem for å produsere antigenprotein *in vivo*. I begge tilnærminger gis mus påfyllingsinjeksjoner hver 3.-4. uke for å oppnå optimal antistoffimmunrespons. Immunresponsen overvåkes av et cellebasert immunoassay som beskrevet nedenfor, i hvilket serumprøver i 1- til 3-folds seriefortynninger ble immunoanalyisert. Seramtiter defineres som fortynningen av serumprøve som ga et assaysignal to-folds over bakgrunn. Når dyr når sin

maksimale immunrespons høstes antistoffuttrykkende B-celler, og disse fusjoneres med musemyelomceller for å danne hybridomer.

Eksempel 2. Screening for antigenspesifikt hybridom

5

I primær screening ble NS/0-celler (ATCC) transisert med det humane CD20-genet, og høyuttrykkende celler (NS/0-hCD20-celler) samlet opp og holdt under dyrking for bruk i screening av hybridomkondisjonerte medier, generelt ca. 11 til 14 dager etter fusjon. NS/0-hCD20-celler i RPMI 1640 med 10 % føtalt kalveserum ble plassert med en tetthet på 50 000 celler per brønn i 96-brønns poly-D-lysinplater. Hybridomkondisjonert medium ble fortynnet 5-folds og ble satt til å bindes til cellene i 30 minutter. Cellene ble deretter festet på platene med tilsetning av et likt volum av 8 % formaldehyd i 20 minutter, etterfulgt av fire suksessive PBST-vasker. Platene ble inkubert med 5 % BSA i 2 t ved romtemperatur (RT). Etter vasking ble platebundne antistoffer inkubert med HRP-konjugert antimus IgG Fc γ -spesifikke polyklonale antistoffer fra geit i 30 min, og platene utviklet seg ved å bruke 3.3' 5.5'-tetrametylbenzidin (TMB)-substrat (BD Pharmigen) etter de tre siste vaskene. HRP-reaksjonen ble stoppet med et tilsvarende volum på 1 M fosforsyre. Antistoffbindende signaler ble målt ved optisk tetthet på 450nm. NS/0 parentale celler, som ikke har detekterbart CD20-uttrykk, ble brukt som bakgrunnskontroll for å ekskludere hybridomsupernatanter med ikke-spesifikk celleoverflatebinding. Brønner som er positive for både NS/0 parentale celler og CD20-uttrykkende celler, ble ekskludert.

25

Eksempel 3. Sekvensering av humane antistoffer mot CD20

Før sekvensering ble antigenspesifikke hybridomceller enkeltcellesubklonet ved å bruke et MOFLO™ strømningscytometer. Sekvensering av de variable lett- og tungkjederegionene ble utført ved hjelp av standard fremgangsmåter (se for eksempel US 2004/0167319A1). Totalt RNA ble fremstilt av hver hybridomcellelinje med et RNEASY™-sett (Qiagen). cDNA ble fremstilt ved å bruke SMART RACE™ cDNA-amplifikasjonssett (Clontech). DNA-sekvenser av HCVR-er og LCVR ble sekvensert, og de predikerte aminosyresekvensene for HCVR-er og LCVR-er tilveiebrakt for utvalgte antistoffer (HCVR/LCVR SEQ ID

35

NO): 3B9-10N (3/11); 3B9-10GSP (19/21); 3B9-10FGL (23/25); 9C11-14N (27/35); 9C11-14GSP (43/45); 9C11-14FGL (47/49); 2B7-7N (51/59); 2B7-7GSP (67/69); 2B7-7FGL (71/73); 2C11-4N (75/83); 2C11-4GSP (91/93); 2C11-4FGL (95/97); 3H7-6N (99/107); 3H7-6GSP (115/117); 3H7-6FGL (119/121); 5H2-17N

(123/131); 5H2-17GSP (139/141); 5H2-17FGL (143/145); 6B9-4N (147/155); 6B9-4GSP (163/165); 6B9-4FGL (167/169); 6F6-1N (171/179); 6F6-1GSP (187/189); 6F6-1FGL (191/193); 8G6-5N ("8G6-5") (195/203); 8G6-5GSP (211/213); 8G6-5FGL (215/217); 9C3-8N (219/227); 9C3-8GSP (235/237); 9C3-8FGL (239/241); 9D4-7N ("9D4-7") (243/251); 9D4-7GSP (259/261); 9D4-7FGL (263/265); 9E4-20N (267/275); 9E4-20GSP (283/285); 9E4-20FGL (287/289); 9H4-12N (291/299); 9H4-12GSP (307/309); 9H4-12FGL (311/313); 10E3-17N (315/323); 10E3-17GSP (331/333); 10E3-17FGL (335/337); 10F2-13N ("10F2-13") (339/347); 10F2-13GSP (355/357); 10F2-13FGL (359/361); 7E1-13N (363/371); 7E1-13GSP (379/381); 7E1-13FGL (383/385).

Eksempel 4. Antigenbindende spesifisitet til anti-CD20 antistoffene

Etter at kimære antistoffer hadde blitt omdannet til fullstendig humane IgG-er, ble spesifikke antigenbindende egenskaper bestemt med en ELISA-protokoll som ligner protokollen beskrevet ovenfor, bortsett fra at et HRP-konjugert anti-hlgG-spesifikt polyklonal fra geit ble brukt som deteksjonsantistoff, og en Daudi-cellelinje (som uttrykker endogent CD20) ble brukt som antigenkilde. Alle de testede antistoffene ble bundet spesifikt til Daudi-celler med EC_{50} -verdier i området fra ca. 0,4 nM til ca. 20 nM.

Antigenbindende spesifisitet til de fullstendig humane anti-CD20 antistoffene ble undersøkt ved å bruke strømningscytometri som beskrevet nedenfor, med humane CD20-transfiserte MG87-celler. Kort fortalt ble parentale MG87- og humane CD20-transfiserte MG87-celler inkubert i 30 min ved 4 °C med hver av de 15 humane antistoffene og de to kontrollantistoffene, etterfulgt av inkubering med PE-konjugert antihumant IgG-antistoff. Bindingen ble vurdert ved strømningscytometri. Fluorescensintensitetene ble sammenlignet med binding til den parentale cellelinjen og kontroll isotypmatchet prøve. Resultater er sammenfattet i tabell 1. Alle antistoffene ble bundet til humane CD20-

transfiserte MG87-celler, mens ingen binding ble observert hos parentale MG87-celler, noe som indikerte at antistoffene er CD20-spesifikke. Kontroll I: kimært (murin-/humant) anti-CD20 mAb, rituximab, (RITUXAN®, IDEC Pharmaceuticals Corp.); kontroll II: humant anti-CD20 mAb, 2F2, beskrevet i WO 2005/103081).

5

Tabell 1

Antistoff	Total gjennomsnittlig fluorescensintensitet	
	Ikke transfisert	Humant CD20-transfisert
Ufarget	5,78	5,86
Kontroll 1	6,15	2955,71
Kontroll II	6,08	3315,94
7E1-13	6,11	3076,88
2B7-7	6,08	3483,32
10F2-13	6,13	3396,69
9H4-12	6,06	2043,95
10E3-17	6,03	3071,01
9D4-7	6,66	3156,91
9C3-8	6,03	2913,87
3B9-10	6,07	2986,32
9E4-20	6,03	2908,67
3H7-6	6,1	3302,01
6B9-4	6,09	2933,36
6F6-1	6,05	3385,59
8G6-5	6,04	3407,87
2C11-4	6,02	2009,86
9C11-14	6,05	2751,56

Eksempel 5. Humant anti-CD20 antistoff som bindes til mutant humant CD20

Mutante humane CD20-er ble generert ved å erstatte humane CD20-aminosyresekvenser med tilsvarende aminosyrer fra mus ved å bruke et Strategene Mutagenesis-sett (tabell 2). En plasmid vektor omfattende et mutant humant CD20, en CMV-promotor og en hygromycinresistent gen-IRES-GFP markør ble deretter transfisert i MG87-celler. For hvert mutante humane CD20 ble en pool av hygromycinresistente celler som viste høye GFP-uttrykk, samlet opp, og en stabil linje ble dannet for antistoffbindende assay.

Tabell 2

Mutant	Mutasjon(er)		
#1	Y77F		
#2	N163D		
#3	A170S	P172S	
#4	N166D		
#5	P172S		
#6	Y77F	N166D	
#7	Y77F	N163D	
#8	Y77F	N163D	N166D
#9	N163D	N166D	
#10	A157V		

Kort fortalt ble ca. 1×10^6 celler fra hver stabilt transfisert cellelinje som uttrykte et mutant humant CD20, samlet opp og inkubert med hvert antihumant antistoff, med 10 µg/ml, på is i 1 timer, etterfulgt av inkubering med APC-konjugert anti-humant IgG fra geit (Jackson Immunolabs), med 10 µg/ml, på is i 45 min. For hvert antistoff ble binding til hvert mutante humane CD20 vurdert ved strømningscytometri. Gjennomsnittlige fluorescensintensitetsnivåer ble vurdert under gating på en liten (ca. 20 %) populasjon av celler som viste et mediannivå av GFP-uttrykk for å minimere effekter som skyldtes variable

mutante CD20-uttrykksnivåer i hver cellelinje. For hvert mutante CD20, ble antistoffet som viste den høyeste gjennomsnittlige fluorescensintensiteten, betegnet som 100 % bindende. Tabell 3 viser prosent binding av hvert anti-CD20 antistoff til hvert mutante CD20.

5

Tabell 3

Antistoff	Prosent av binding til mutant humant CD20 (%)									
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10
Kontroll II	60	30	70	51	84	1	1	0	4	79
3B9-10	56	6	67	40	72	1	1	0	4	79
9C11-14	89	83	0	87	29	87	96	100	100	83
7E1-13	94	49	95	84	85	1	1	0	4	92
6F6-1	100	74	100	85	100	16	2	0	4	98
8G6-5	86	45	65	70	76	5	1	0	4	96
10F2-13	79	54	55	60	69	1	2	0	4	87
2B7-7	100	40	87	100	88	12	2	0	4	83
10E3-17	61	1	6	1	49	1	1	0	4	87
2C11-4	35	0	11	31	30	1	1	0	3	68
9D4-7	67	2	70	5	66	0	2	0	4	75
6B9-4	74	3	64	3	67	1	2	0	3	75
3H7-6	28	1	43	4	45	0	1	0	3	80
9C3-8	36	0	84	22	76	0	1	0	3	77
9H4-12	19	0	0	0	2	1	2	0	4	52
9E4-20	14	0	57	8	57	1	1	0	3	76
Kontroll 1	96	100	0	96	2	100	100	93	97	100

Eksempel 6. Potens i komplementavhengig cytotoksisitet (CDC)

De anti-humane CD20 humane antistoffene ble testet for sin evne til å fremme komplementavhengig cytotoksisitet (CDC) ved å bruke de humane lymfome cellelinjene Daudi og RL som målcellelinjer. Antistoffene ble seriefortynnet

10

(endelig konsentrasjonsområde på 50 nM til 0,85 pM pluss bufferkontroll) i medier og tilsatt i målceller sådd i et 96-brønns plateformat. Humant serum med komplementbestanddeler (Quidel) ble tilsatt i hver brønn for å gi en endelig serumkonsentrasjon på 5 %. Cellene ble inkubert ved 37 °C i 2 timer med testantistoffene og humant serum med komplementbestanddeler og deretter analysert for celleoverlevelse som detektert ved ALAMARBLUE™. Fluorescensen ble målt ved å bruke en eksitasjonsbølglengde på 560 nm og en emisjonsbølglengde på 590 nm (tabell 4).

Tabell 4

Antistoff	Daudi EC₅₀ (nM)	n	RL EC₅₀ (nM)	N
10F2-13	0,17 ± 0,08	3	0,36 ± 0,10	4
8G6-5	0,21 ± 0,08	3	1,06 ± 0,43	4
9D4-7	0,22 ± 0,21	4	0,83 ± 0,60	5
2B7-7	0,24 ± 0,09	4	1,03 ± 0,40	5
Kontroll II	0,28 ± 0,11	5	0,77 ± 0,41	6
6B9-4	0,34 ± 0,25	3	0,97 ± 0,32	4
3H7-6	0,44 ± 0,27	2	3,66 ± 3,85	2
6F6-1	0,56 ± 0,35	3	1,20 ± 0,43	4
10E3-17	0,59 ± 0,24	2	7,80 ± 8,64	3
Kontroll 1	0,84 ± 0,60	6	> 50	4
9E4-20	1,53 ± 0,87	3	1,70 ± 1,80	4
7E1-13	1,59 ± 0,71	3	5,81 ± 3,77	4
3B9-10	1,86 ± 0,96	3	8,84 ± 6,94	4
9C3-8	2,22 ± 1,62	2	11,13 ± 9,29	2
9C11-14	7,14 ± 6,63	3	12,01 ± 6,61	4
9H4-12	51,10 ± 38,4	2	29,60 ± 23,76	2
2C11-4	> 50	2	5,19 ± 3,10	3

Eksempel 7. Funksjonell off-rate for humane anti-CD20 antistoffer

Off-ratene til anti-CD20 mAbs-ene ble analysert i et CDC assay. Eksperimentet ble utført i 3 separate sett. I hvert sett ble prosentandelen cellelysis bestemt for 5 antistoffer på et tidspunkt i forhold til kontroll I og II ved 0, 1 og 6 timer. Antistoff ble bundet til cellene ved å inkubere 2 µg av hvert antistoff med 10⁶ Daudi-celler i 45 min (RT). For tidspunkt null ble cellene vasket og umiddelbart resuspendert i 100 µl medium inneholdende 20 % normalt humant serumkomplement og deretter inkubert i 45 min ved 37 °C, 5% CO₂. For tidspunktene 1 og 6 timer ble 10⁶ celler vasket etter antistoffbinding, resuspendert i 12 ml ferske medier i et falconrør på 15 ml og inkubert på en mekanisk inverter i henholdsvis 1 og 6 timer. Cellene ble vasket etter at de valgte tidspunktene ble nådd og inkubert i medium inneholdende 20 % normalt humant serumkomplement og inkubert i 45 min. Etter seruminkubasjon ble 7-amino-actinomycin D (7AAD) tilsatt til hver prøve og inkubert i 15 min ved RT for å vurdere cellenes levedyktighet. Prosent cytotoksitet ble bestemt på hvert tidspunkt ved å fastsette regioner som en fremoverspredning versus 7AAD todimensjonalt spredningsplott som representerte 7AAD positive og negative celler, der rester ble ekskludert fra begge regioner. Prosent cytotoksitet ble plottet for hvert tidspunkt som 100 minusprosent 7AAD-negative celler (tabell 5-7).

Tabell 5

Antistoff	% cytotoksitet		
	0 timer	1 time	6 timer
Kontroll 1	98,5	86,9	16
Kontroll II	99,6	99,1	98,5
10F2-13	99,6	99,2	98,5
8G6-5	99,6	99,2	97,7
9D4-7	99,4	99,0	96,0
2B7-7	99,4	99,4	98,3
9C11-14	55,8	22,3	12,9

Tabell 6

Antistoff	% cytotoksisitet		
	0 timer	1 time	6 timer
Kontroll 1	91,9	65,3	52,1
Kontroll II	98,3	98,6	97,7
6B9-4	98,1	98,5	97,5
3H7-6	97,5	94,0	67,6
6F6-1	97,1	97,1	76,4
10E3-17	97	96,2	79,2
9E4-20	67,4	31,2	49,9

Tabell 7

Antistoff	% cytotoksisitet		
	0 timer	1 time	6 timer
Kontroll 1	98,3	81,1	20,5
Kontroll II	99,1	99,2	98,7
7E1-13	98,1	98,5	89,3
3B9-10	98,4	97,9	82,2
9C3-8	98,7	98,5	76,9
9H4-12	432	17,4	23,1
2C11-4	29,1	14	22,4

5 **Eksempel 8. Biokjemisk off-rate til de humane anti-CD20 antistoffene**

Biokjemiske off-rater for utvalgte test-anti-CD20 antistoffer ble bestemt og sammenlignet med kontrollantistoffer I og II. To utvalgte humane antistoffer, kontroll I eller II (hver 2 µg/ml) ble inkubert med CD20-uttrykkende Raji-celler med 10⁶/ml i 2 timer ved RT. Cellene ble deretter vasket, overflødig antistoff ble fjernet, resuspendert i 1 % serumholdig medium og inkubert ved 37 °C. På tidspunkt 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 og 180 min, ble en alikvot på 1 ml celler fjernet, vasket, farget med PE-merket anti-hFc antistoff og FACS-analyse ble utført. Gjennomsnittlig fluorescensintensitet (MFI) ble brukt som en indikator på

mengden av antistoffer som var bundet til celleoverflaten. Biokjemiske off-rater ble beregnet ved å sette prosentandelen binding ved tid null til 100 %. Eksperimentet ble gjentatt ytterligere 5 ganger, og biokjemisk off-rate for 12 av testantistoffene ble bestemt og sammenlignet med kontroll I og II (tabell 8-13).

5

Tabell 8

Tid (min)	% binding			
	Kontroll 1	Kontroll II	9C11-14	10F2-13
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	58,36	69,04	50,86	74,85
30	47,04	72,03	42,22	73,99
45	33,77	74,00	28,77	70,77
60	22,96	61,38	17,49	54,30
90	11,82	54,43	9,66	51,12
120	6,89	51,33	5,11	47,40
180	2,73	52,73	2,06	51,65

Tabell 9

Tid (min)	% binding			
	Kontroll 1	Kontroll II	8G6-5	9D4-7
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	67,11	80,54	86,48	81,00
30	51,18	81,20	73,09	82,76
45	41,97	85,86	86,95	80,73
60	31,17	85,44	83,93	74,50
90	15,53	81,30	73,26	62,59
120	13,08	73,68	67,93	45,99
180	2,42	51,57	47,96	22,34

Tabell 10

Tid (min)	% binding			
	Kontroll 1	Kontroll II	3H7-6	6F6-1
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	68,02	90,93	69,38	87,04
30	55,97	84,05	56,58	80,86
45	29,49	64,85	33,12	56,45
60	33,24	86,17	36,98	68,75
90	15,42	80,84	19,45	60,57
120	9,40	82,08	12,25	54,56
180	3,40	69,25	3,97	34,60

Tabell 11

Tid (min)	% binding			
	Kontroll 1	Kontroll II	2B7-7	6B9-4
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	59,47	82,97	88,14	91,05
30	58,96	69,72	90,53	95,32
45	49,57	78,71	90,30	96,45
60	30,98	64,19	76,95	79,77
90	18,41	67,06	69,17	64,66
120	8,46	58,03	66,95	60,04
180	2,70	51,73	64,01	49,03

Tabell 12

Tid (min)	% binding			
	Kontroll 1	Kontroll II	7E1-13	10E3-17
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	73,07	81,04	89,23	88,88
30	51,70	86,27	83,34	78,82
45	34,75	87,98	79,89	69,99
60	22,53	76,71	73,89	66,64
90	14,01	87,36	96,29	65,20
120	8,54	93,79	94,46	50,86
180	3,44	84,95	89,58	29,76

Tabell 13

Tid (min)	% binding			
	Kontroll 1	Kontroll II	3B9-10	9E4-20
0	100,00	100,00	100,00	100,00
15	73,84	88,42	77,88	40,59
30	58,06	83,57	76,63	15,90
45	39,64	85,97	70,32	6,76
60	26,86	75,25	62,64	3,31
90	12,89	67,46	55,16	1,60
120	6,83	61,69	47,74	0,97
180	3,27	68,62	48,25	0,81

5 **Eksempel 9. Antistoff-avhengig cellemediert cytotoksisitet (ADCC)-assay**

ADCC induisert av utvalgte humane anti-CD20 antistoffer ble vurdert ved å bruke Daudi-celler (celler fra en human lymfom cellelinje som endogent uttrykker CD20). Kort fortalt ble først Daudi-celler (10 000 celler/brønn i 50 µl) blandet med et likt volum seriefortynnet humant anti-CD20 antistoff, noe som resulterte i en endelig antistoffkonsentrasjon i området fra 0,169 pM til 10 nM og inkubert i

10 min ved RT i en 96-brønns plate (kontroll = brønner uten ab). Separat ble humane perifere blodmononukleære celler (PBMC-er, effektorceller) fremstilt etter en konvensjonell Ficoll-Hypaque-gradient-sentrifugeringsanrikingsprosedyre. Anrikede PBMC-er ble samlet opp, vasket og plassert i RPMI 1640 inneholdende 10 % varmeaktivert FBS, 2 nM glutamin og 50 nM beta-merkaptetoetanol. Cellene ble deretter stimulert med 5 ng/ml humant IL-2 i tre dager, vasket én gang i medier og deretter brukt direkte i ADCC-assayet. Ca. 300 000 PBMC-er ble tilsatt til hver blanding av antistoff og målceller for å gi et endelig forhold mellom effektor og målceller på ca. 30:1. De 96-brønns platene ble deretter inkubert i 4 timer og sentrifugert ved 250 x g. Supernatanter ble høstet og analysert for laktatdehydrogenase (LDH)-aktivitet ved å bruke CYTOTOX 96® ikke-radioaktivt cytotoksisitetsassaysystem (Promega) (tabell 14).

Tabell 14

Antistoff	EC₅₀ (pM)	N
9C11-14	10,22	4
9E4-20	2,37	3
3B9-10	6,77	2
8G6-5	14,83	5
10F2-13	6,68	7
6F6-1	5,15	4
7E1-13	2,14	3
9D4-7	1,53	3
2C11-4	1,45	1
10E3-17	1,20	3
2B7-7	1,99	3
6B9-4	4,27	3
9C3-8	11,02	3
3H7-6	11,11	3
9H4-12	33,82	1

Eksempel 10. Terapeutiske aktiviteter til anti-CD20 antistoffer med en human lymfom Xenograft musemodell.

In vivo-effektivitetsstudier for utvalgte anti-CD20 antistoffer ble utført ved å bruke **en** human non-Hodgkins B-cellelymfom xenograft musemodell. Hunnmus med alvorlig kombinert immunsvikt (SCID, eng. severe combined immune deficient) ble kjøpt da de var 6 uker gamle. Etter én ukes akklimatisering ble 2,5 millioner nyhøstede Raji-celler (celler fra en human non-Hodgkins B-celle lymfom cellelinje) injisert intravenøst i hver mus. Hver Raji-celle-podet mus ble deretter behandlet med humant FC (hFc), kontroll I, kontroll II, 8G6-5, 9D4-7, 10F2-13 eller 7E1-13 hver på 10 mg/kg, ved intravenøs injeksjon gjennom den laterale halen 3, 6 og 9 dager etter podingen. Musene ble overvåket over en periode på opp til 180 dager. Mus som viste tegn på sykdom inkludert bakbenlammelse, kakeksi og tilfeldig stor lokal tumormasse ble avlivet ved hjelp av CO₂-asfyksi. Kurver for symptomfri overlevelse ble utformet ved å anvende Kaplan-Meier-metoden (fig. 1). Resultatene er uttrykt som prosent overlevelse som en funksjon av symptomfri overlevelsestid. Disse resultatene viser at ab 10F2-13 økte overlevelsestidene betydelig i dyremodellen, fra ca. 20 dager (hFc kontrollbehandlede dyr) til ca. 180 dager (mer enn 9 ganger økning i overlevelseshastighet) (50 % av behandlede dyr overlevde ca. 20 dager (hFc kontroll), ca. 40 dager (kontroll I), ca. 85 dager (kontroll II) og mer enn 180 dager (10F2-13). Disse økte overlevelsestidene er minst 2 ganger større (i forhold til kontroll II), ca. 4,5 ganger større (i forhold til kontroll I) eller minst ca. 9 ganger eller mer i forhold til hFc-behandlede dyr.

Patentkrav

1. Humant antistoff eller antigenbindende fragment av et antistoff som spesifikt binder humant CD20 og er i stand til å indusere komplementavhengig cytotoxiskitet (CDC) i en human non-Hodgkins B-celle lymfom cellelinje med en antistoffkonsentrasjon 1 nM eller mindre, utviser en EC_{50} på 0,2 nM eller mindre som målt i Daudi-celler, eller en EC_{50} på 0,4 nM eller mindre som målt ved RL-celler, og øker symptomfri overlevelsestid med 9 ganger eller mer når det administreres intravenøst i en dose på 10 mg/kg til mus podet med den humane non-Hodgkins B-cellelymfom cellelinjen Raji, sammenlignet med SCID-mus podet med den humane non-Hodgkins B-cellelymfom cellelinjen Raji som mottar 10 mg/kg av en human Fc-kontroll, hvori antistoffet eller antistofffragmentet omfatter:

- en tungkjede komplementær-bestemmende region 1 (HCDR1) og en lettkjede CDR1 (LCDR1), hvori HCDR1-en og LCDR1-en er SEQ ID NO:341 og 349;
- en tungkjede komplementær-bestemmende region 2 (HCDR2) og en lettkjede CDR2 (LCDR2), hvori HCDR2-en og LCDR2-en er SEQ ID NO:343 og 351; og
- en tungkjede komplementær-bestemmende region 3 (HCDR3) og en lettkjede CDR3 (LCDR3), hvori HCDR3-en og LCDR3-en er SEQ ID NO:345 og 353.

2. Humant antistoff eller antigenbindende fragment av et antistoff som spesifikt binder humant CD20 og er i stand til å indusere komplementavhengig cytotoxiskitet (CDC) med en antistoffkonsentrasjon på 5 nM eller mindre i en human non-Hodgkins B-celle lymfom cellelinje, hvori antistoffet eller fragmentet derav omfatter en tungkjede variabel region (HCVR)-sekvens og en lettkjede variabel region (LCVR)-sekvens, hvori HCVR- og LCVR-sekvensene er SEQ ID NO: 339 og 347.

3. Det humane antistoffet eller antigenbindende fragmentet ifølge krav 2, hvori antistoffkonsentrasjonen som kreves for å indusere CDC, er 1 nM eller mindre.

4. Det humane antistoffet eller antigenbindende fragmentet ifølge krav 3, ytterligere karakterisert som å utvise en EC_{50} på 0,2 nM eller mindre som målt i Daudi-celler, eller en EC_{50} på 0,4 nM eller mindre som målt ved RL-celler.

- 5.** Humant antistoff eller antigenbindende fragment ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, karakterisert som å utvise en K_D eller EC_{50} på minst 10^{-11} M når den måles ved binding til antigen fremvist på celleoverflaten.
- 5 **6.** Nukleinsyremolekyl som koder det humane antistoffet eller antistoffragmentet ifølge krav 5.
7. Ekspresjonsvektor omfattende nukleinsyremolekylet ifølge krav 6.
- 10 **8.** Fremgangsmåte for å fremstille et antihumant CD20 antistoff eller antigenbindende fragment av et antistoff omfattende trinnene med å føre inn ekspresjonsvektoren ifølge krav 7 i en isolert vertscelle, å dyrke cellen under betingelser som tillater produksjon av antistoffet eller antistoffragmentet, og å fange opp antistoffet eller antistoffragmentet som slik er produsert.
- 15 **9.** Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori vertscellen er en *E. coli*-celle, en CHO-celle eller en COS-celle.
- 20 **10.** Farmasøytisk sammensetning omfattende et antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5.
- 25 **11.** Antistoff eller antigenbindende fragment av et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 til bruk for å lindre eller inhibere en CD20-mediert sykdom eller tilstand hos et menneske, hvori sykdommen eller tilstanden er valgt fra gruppen bestående av non-Hodgkins lymfom, revmatoid artritt, systemisk lupus erytematose, Crohns sykdom, kronisk lymfocytisk leukemi og en inflammatoriske sykdom.
- 30 **12.** Bruk av et antistoff eller antigenbindende fragment av et antistoff ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 i fremstillingen av et medikament til bruk for å lindre eller inhibere en CD20-mediert sykdom eller tilstand hos et menneske, hvori sykdommen eller tilstanden er valgt fra gruppen bestående av non-Hodgkins lymfom, revmatoid artritt, systemisk lupus erytematose, Crohns sykdom, kronisk lymfocytisk leukemi og inflammatoriske sykdommer.

SEKVENSLISTE

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Human Antibodies to Human CD20 and Method of Using Thereof

<130> 6022A

<140> To be assigned

< 141> 2008-07-31

<150> 60/962,811 <151> 2007-07-31

<150> 61/067,994 <151> 2008-03-03

<160> 418

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

< 211> 297

< 212> PRT

< 213> Homo sapiens

<400> 1

2

Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala Glu Pro
 1 5 10 15
 Met Lys Gly Pro Ile Ala Met Gln Ser Gly Pro Lys Pro Leu Phe Arg
 20 25 30
 Arg Met Ser Ser Leu Val Gly Pro Thr Gln Ser Phe Phe Met Arg Glu
 35 40 45
 Ser Lys Thr Leu Gly Ala Val Gln Ile Met Asn Gly Leu Phe His Ile
 50 55 60
 Ala Leu Gly Gly Leu Leu Met Ile Pro Ala Gly Ile Tyr Ala Pro Ile
 65 70 75 80
 Cys Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr Ile Ile
 85 90 95
 Ser Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys Cys Leu
 100 105 110
 Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile
 115 120 125
 Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser
 130 135 140
 His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro
 145 150 155 160
 Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn
 165 170 175
 Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly
 180 185 190
 Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile
 195 200 205
 Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys
 210 215 220
 Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile
 225 230 235 240
 Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro
 245 250 255
 Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu Glu

260 265 270
 Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser
 275 280 285
 Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser Pro
 290 295

<210> 2

< 211> 382

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 2

gaagtacagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tctgtgtag cctctggatt cacctttaat gattatgccat tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggaatg ggtctcagtt attagttgga atagtgatag cataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatgc acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
 cactatgggt cggggagtta ttactactac caatacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacggtea ccgtctcctc ag 382

<210> 3

< 211> 127

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 3

```

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

```

<210> 4

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 4

ggattcacct ttaatgatta tgcc 24

<210> 5

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 5

```

Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala
 1           5

```

<210> 6

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 6

attagttgga atagtgatag cata 24

<210> 7

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 7

Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Ile
1 5

<210> 8

< 211> 60

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 8

gcaaaagata atcactatgg ttcggggagt tattactact accaatacgg tatggacgtc 60

<210> 9

< 211> 20

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 9

Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr
 1 5 10 15

Gly Met Asp Val
 20

<210> 10

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 10

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
 ggccaggctc cccgactcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctca ccacagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacaa tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 11

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 11

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

<210> 12

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 12

cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 13

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 13

Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
1				5	

<210> 14

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 14

ggtacatcc 9

<210> 15

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 15

Gly Thr Ser
1

<210> 16

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 16

caacaatata ataactggcc gctcact 27

<210> 17

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 17

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 18

< 211> 382

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 18

```
gaagtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  ttggtacagc  ctggcaggtc  cctgagactc  60
tcctgtgtag  cctctggatt  cacctttaat  gattatgcca  tgcactgggt  ccggcaagct  120
ccaggggaagg  gcctggaatg  ggtctcagtt  attagttgga  atagtgatag  cataggctat  180
gcggaactctg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  acgccaagaa  ctccctgtat  240
ctgcaaatgc  acagtctgag  agctgaggac  acggccttgt  attactgtgc  aaaagataat  300
cactatgggt  cggggagtta  ttactactac  caatacggta  tggacgtctg  ggggcaaggg  360
accacggtea  ccgtctcctc  ag  382
```

<210> 19

< 211> 127

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 19

```

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

```

<210> 20

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 20

```

gaaatagtg tgaacgagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccgactcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtdt 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacaa tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 21

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 21

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

<210> 22

< 211> 382

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 22

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatgggt cggggagtta ttactactac caatacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtea ccgtctcctc ag                                     382

```

<210> 23

< 211> 127

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 23

10

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

<210> 24

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 24

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtea gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt acatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacaa tataataact ggcgcgtcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 25

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 25

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

<210> 26

< 211> 367

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 26

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac tgggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt cacttcagt gactcctaca tgacttggat ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggaagtac catatattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatt tccagggaca acgtcaagaa gtcattgtat 240
ctgcagatga acagactgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaagaa 300
ccaggaaact acgtctatta cgttatggac gtctggggcc aaggggaccac ggtcaccgtc 360
tctcag

```

<210> 27

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 27

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

<210> 28

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 28

ggattcacct tcagtgactc ctac 24

<210> 29

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 29

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Ser	Tyr
1				5			

<210> 30

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 30

attagtagta gtggaagtac cata 24

<210> 31

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 31

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile
1 5

<210> 32

< 211> 45

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 32

gcgagagaag aaccaggaaa ctacgtctat tacggtatgg acgtc 45

<210> 33

< 211> 15

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 33

Ala Arg Glu Glu Pro Gly Asn Tyr Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 34

< 211> 319

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 34

```

gaaattgtgg tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca ggaccagtca gactactacc agctacttag cctggtagcg acagaaacct 120
ggccaggtc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccgctgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaacag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagctg cgtaccaact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaac                                     319

```

<210> 35

< 211> 106

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 35

```

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

```

<210> 36

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 36

cagactacta ccagctac 18

<210> 37

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 37

Gln Thr Thr Thr Ser Tyr
1 5

<210> 38

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 38

gatgcatcc 9

<210> 39

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 39

Asp Ala Ser
1

<210> 40

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 40

cagctgcgta ccaactggat cacc 24

<210> 41

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 41

Gln Leu Arg Thr Asn Trp Ile Thr
1 5

<210> 42

< 211> 367

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 42

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttgggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tccctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactcctaca tgacttggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggaagtac catatattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatt tccagggaca acgtcaagaa gtcattgtat 240
ctgcagatga acagactgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaagaa 300
ccaggaaact acgtctatta cggtatggac gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tctcag 367

<210> 43

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 43

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

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Lys Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Glu Pro Gly Asn Tyr Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 44

< 211> 319

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 44

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca ggaccagtca gactactacc agctacttag cctggtagcg acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca ggcccgctgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaacag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagctg cgtaccaact ggatcacctt cggccaaggg 300
 acacgactgg agattaaac 319

<210> 45

< 211> 106

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 45

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

<210> 46

< 211> 367

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 46

```

cagggtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  ttgggtcaagc  ctggaggggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  caccttcagt  gactcctaca  tgagctggat  ccgccaggct  120
ccagggaagg  ggtctggagt  ggtttcatac  attagtagta  gtggaagtac  catatactac  180
gcagactctg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagggaca  acgccaagaa  ctcactgtat  240
ctgcaaatga  acagcctgag  agccgaggac  acggccgtgt  attactgtgc  gagagaagaa  300
ccaggaaact  acgtctatta  cggtatggac  gtctgggggc  aagggaccac  ggtcaccgtc  360
tcctcag
367

```

<210> 47

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 47

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

<210> 48

< 211> 319

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 48

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gactactacc agctacttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagac ttcaactctc ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagctg cgtaccaact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaac                                     319

```

<210> 49

< 211> 106

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 49

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

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

<210> 50

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 50

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcga gattatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
ggcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggccttgt attactgtgc aaagctcagt 300
gggacctaca gggactactt ctacggagtg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctctcag                                     370

```

<210> 51

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 51

21

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

<210> 52

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 52

ggattcacct ttcgagatta tacc 24

<210> 53

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 53

Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr	Thr
1				5			

<210> 54

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 54

attagttgga atagtgatta cata 24

<210> 55

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 55

Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile
1 5

<210> 56

< 211> 48

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 56

gcaaagctca gtgggaccta cagggactac ttctacggag tggacgctc 48

<210> 57

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 57

Ala Lys Leu Ser Gly Thr Tyr Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Val Asp Val
1 5 10 15

<210> 58

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 58

```
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aactacttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
agggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcag ac                                     322
```

<210> 59

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 59

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

<210> 60

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 60

cagagtgtta gcaactac 18

<210> 61

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 61

Gln Ser Val Ser Asn Tyr
1 5

<210> 62

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 62

gatgcatcc 9

<210> 63

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 63

Asp Ala Ser
1

<210> 64

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 64

cagcagcgta gcaactggcc gctcact 27

<210> 65

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 65

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 66

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 66

```
gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcga gattatacca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gcctggaatg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agttgaggac acggccttgt attactgtgc aaagctcagt 300
gggacctaca gggactactt ctacggagtg gacgtctggg ggcaaggagc cacggtcacc 360
gtctcctcag 370
```

<210> 67

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 67

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

<210> 68

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 68

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagggttagc aactacttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
agggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 69

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 69

```

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

```

<210> 70

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 70

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcga gattatacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaagctcagt 300
gggacctaca gggactactt ctacggagtg gacgtctggg ggcaaggac caccgtcacc 360
gtctcctcag                                     370

```

<210> 71

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 71

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
      20      25      30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35      40      45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
      50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
      65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

```

				85					90					95					
Ala	Lys	Leu	Ser	Gly	Thr	Tyr	Arg	Asp	Tyr	Phe	Tyr	Gly	Val	Asp	Val				
			100					105					110						
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
		115					120												

<210> 72

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 72

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aactacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcaacttca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 73

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 73

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

<210> 74

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 74

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacaac ctggcaggtc cctgagactc 60
tctctgtcag cctctggatt cacttttcgt gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctccggc attagttgga atactgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaaggggcg attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

```

```

ctgcaaatga acagtctgag acctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac caccgtcacc 360
gtctcctcag                                     370

```

<210> 75

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 75

```

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

```

<210> 76

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 76

```

ggattcacct ttcgtgatta tgcc      24

```

<210> 77

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 77

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
1 5

<210> 78

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 78

attagttgga atactgatta cata 24

<210> 79

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 79

Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr Ile
1 5

<210> 80

< 211> 48

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 80

gcaaaagacg cccgatatgg acgggacaat tactacggta tggacgtc 48

<210> 81

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 81

Ala	Lys	Asp	Ala	Arg	Tyr	Gly	Arg	Asp	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
1				5					10					15	

<210> 82

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 82

gaaattgtgt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgtagc	aggtatttag	cctggtagca	acagaaacct	120
ggccaggctc	ccagctcct	catccatgat	gcaccaaca	gggccactgg	cattccagcc	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagac	ttcaactctca	ccatcaccag	cctagagcct	240
gaagattttg	tagtttatta	ctgtcagcag	cgtagcgact	ggcctatcac	cttcggccaa	300
gggacacgac	tggagattaa	ac				322

<210> 83

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 83

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

<210> 84

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 84

cagagtgtta gcaggtat 18

<210> 85

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 85

Gln	Ser	Val	Ser	Arg	Tyr
1				5	

<210> 86

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 86

gatgcatcc 9

<210> 87

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 87

Asp Ala Ser
1

<210> 88

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 88

cagcagcgta gcgactggcc taccac 27

<210> 89

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 89

Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 90

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 90

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacaac ctggcaggtc cctgagactc 60
tctctgtcag cctctggatt cacctttcgt gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctccggc attagttgga atactgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370

```

<210> 91

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 91

```

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

```

```

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

```

<210> 92

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 92

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctctgtca gggccagtc gagtgtagc aggtatttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggtgc ccaggtcct catccatgat gcatccaaca gggccactgg cattccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcaccag cctagagcct 240
gaagattttg tagtttatta ctgtcagcag cgtagcgact ggcctatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 93

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 93

```

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

```

<210> 94

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 94

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctctgtcag cctctggatt caccttctgt gattatgcc a tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atactgatta cataggctat 180
goggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggga caccggtcacc 360
gtctcctcag                                     370

```

<210> 95

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

< 223> Synthetic

<400> 95

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

<210> 96

 $\langle 211 \rangle$ 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 96

gaaattgtgt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgtagc	aggtatttag	cctggtacca	acagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatgat	gcaccaaca	gggccactgg	catccagcc	180
aggttcagtg	gcagtggtc	tgggacagac	ttactctca	ccatcagcac	cctagagcct	240
gaagattttg	cagttatta	ctgcagcag	cgtagcgact	ggcctatcac	cttcggccaa	300
gggacacgac	tggagattaa	ac				322

<210> 97

$\langle 211 \rangle$ 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 97

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

<210> 98

< 211> 367

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 98

```

gaagtgcac tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgggta cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataac 300
agctatggaa agttctacta cggtttggac gtctggggcc aaggggaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag

```

<210> 99

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 99

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

115

120

<210> 100

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 100

ggattcacct tttatgatta tgcc 24

<210> 101

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 101

Gly	Phe	Thr	Phe	Tyr	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 102

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 102

attagttgga atagtggta cata 24

<210> 103

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 103

Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Tyr	Ile
1				5			

<210> 104

< 211> 45

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 104

gcaaaagata acagctatgg aaagttctac tacggtttgg acgtc 45

<210> 105

< 211> 15

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 105

Ala	Lys	Asp	Asn	Ser	Tyr	Gly	Lys	Phe	Tyr	Tyr	Gly	Leu	Asp	Val
1				5					10				15	

<210> 106

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 106

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctcaggggga aagaaccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtggttagc agcaacttag cctgggtacct tcagaaacct 120
ggccaggtgc ccaggtcctt catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacggc tggagattaa ac                                     322

```

<210> 107

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 107

```

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

```

<210> 108

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 108

cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 109

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 109

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 110

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 110

ggtgcatcc 9

<210> 111

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 111

Gly Ala Ser
1

<210> 112

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 112

cagcagtata ataactggcc gatcacc 27

<210> 113

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 113

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 114

< 211> 367

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 114

```
gaagtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt cacttttat gattatgcc tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataac 300
agctatggaa agttctacta cggtttggac gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tctcag 367
```

<210> 115

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 115

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

<210> 116

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 116

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagaaccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtagct tcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tateccagcc 180

```

```

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 117

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 117

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

<210> 118

< 211> 367

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 118

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt cactttttat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgggta cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataac 300
agctatggaa agttctacta cggtttggac gtctgggggc aaggggaccac ggtcaccgtc 360
tctcag

```

<210> 119

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 119

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

```

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Tyr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Lys Asp Asn Ser Tyr Gly Lys Phe Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp
          100          105          110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210> 120

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 120

```

gaaatagtg tgcgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggto tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 121

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 121

```

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

```

<210> 122

< 211> 385

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 122

```
caggttcagc tggaggagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcgagg cttctggtta cacctttaat agttatggaa tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagaactt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgag 300
gcccgtatag tagtggctgg tacaactcct tactactacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctcag                                     385
```

<210> 123

< 211> 128

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 123

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

<210> 124

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 124

ggttacacct ttaatagtta tgga 24

<210> 125

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 125

Gly	Tyr	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr	Gly
1				5			

<210> 126

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 126

atcagaactt acaatggtaa caca 24

<210> 127

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 127

Ile	Arg	Thr	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr
1				5			

<210> 128

< 211> 63

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 128

gcgagagatg aggcccgat agtagtggct ggtacaactc cttactacta cggtatggac 60
gtc 63

<210> 129

< 211> 21

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 129

Ala	Arg	Asp	Glu	Ala	Arg	Ile	Val	Val	Ala	Gly	Thr	Thr	Pro	Tyr	Tyr
1				5					10					15	
Tyr	Gly	Met	Asp	Val											
				20											

<210> 130

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 130

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctctcgca gggccagtcg gagggttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggtc	ccaggtcct	catctatgt	gcaccacca	ggccactgg	tatcccagc	180
aggttcagt	gcagtggtc	tgggacagag	ttcactctc	ccatcagcag	cctgcagtct	240
gaagatttt	gagtttatta	ctgtcagcag	tataataact	ggccgatcac	cttcggccaa	300
gggacacgac	tggagattaa	ac				322

<210> 131

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 131

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

<210> 132

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 132

cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 133

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 133

Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
1				5	

<210> 134

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 134

ggtgcatcc 9

<210> 135

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 135

Gly Ala Ser
1

<210> 136

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 136

cagcagtata ataactggcc gatcacc 27

<210> 137

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 137

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 138

< 211> 385

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 138

```
cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcgagg cttctgggtta cacctttaat agttatggaa tcagctgggt ggcacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagaactt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgag 300
gcccgtatag tagtggctgg tacaactcct tactactacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctcag                                     385
```

<210> 139

< 211> 128

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 139

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

<210> 140

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 140

```

gaaatagtaga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtea gagggttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcaccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

```

<210> 141

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 141

```

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1           5           10           15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
          20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
          35           40           45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
          50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile
          85           90           95

```

```

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
          100           105

```

<210> 142

< 211> 385

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 142

```

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctgggta cacttttaat agttatggaa tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagaactt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgag 300
gcccgatatag tagtggtggtg tacaactcct tactactacg gtatggacgt ctggggggcaa 360
gggaccaagg tcaccgtctc ctcag 385

```

<210> 143

< 211> 128

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 143

```

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

```

<210> 144

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 144

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcttgca gggccagtcg gagggttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccacagcag cctgcagtct 240

```

```

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 145

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 145

```

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

```

<210> 146

< 211> 379

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 146

```

gaagagcaac tgggtggagtc tgggggagac ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag aattgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatccc 300
tcctatggtt cggggtogta ttactactac tacggaatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctcag

```

<210> 147

< 211> 126

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 147

```

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

```

50						55						60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr		
65					70					75					80		
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ile	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Lys	Asp	Pro	Ser	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly		
			100					105					110				
Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115					120					125					

<210> 148

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 148

ggattcacct ttcattgatta cacc 24

<210> 149

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 149

Gly	Phe	Thr	Phe	His	Asp	Tyr	Thr
1				5			

<210> 150

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 150

attagttgga atagtggttag cata 24

<210> 151

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 151

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 152

< 211> 57

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 152

gcaaaagatc ctcctatgg ttcggggtcg tattactact actacggaat ggacgtc 57

<210> 153

< 211> 19

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 153

Ala Lys Asp Pro Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 154

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 154

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctatttag tctggtacca acagagacct 120
ggccaggcac ccaggctcct catctatgaa gcatccaaca gggccaccgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagtct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 155

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 155

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1           5           10           15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20          25          30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35          40          45
Tyr Glu Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65          70          75          80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85          90          95

```

```

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100          105

```

<210> 156

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 156

cagagtgtta gcagctat 18

<210> 157

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 157

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 158

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 158

gaagcatcc 9

<210> 159

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 159

Glu Ala Ser
1

<210> 160

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 160

cagcagcgta gcaactggcc tctcact 27

<210> 161

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 161

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 162

< 211> 379

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 162

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gectggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gaggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aattgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatccc 300
tcctatggtt cggggtcgta ttactactac tacggaatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctcag                                     379

```

<210> 163

< 211> 126

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 163

60

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

<210> 164

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 164

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtggttag agctatttag tctggtacca acagagacct 120
ggccaggcac ccaggctcct catctatgaa gcatccaaca ggccaccgga catccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagtct 240
gaagatttg cagtttatta ttgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 165

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 165

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

<210> 166

< 211> 379

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 166

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtigga atagtggtag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatccc 300
tcttatggtt cggggtcgta ttactactac tacggaatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctctcag                                     379

```

<210> 167

< 211> 126

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 167

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

<210> 168

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 168

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gactgttagc agctatttag cctgggtacca acagaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgaa gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 169

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 169

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

<210> 170

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 170

```
gcagtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacaac ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcgt gattatgcca tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctccggc attagttgga atactgatta cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctcag                                     370
```

<210> 171

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 171

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

<210> 172

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 172

ggattcacct ttcgtgatta tgcc 24

<210> 173

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 173

Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 174

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 174

attagttgga atactgatta cata 24

<210> 175

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 175

Ile Ser Trp Asn Thr Asp Tyr Ile
1 5

<210> 176

< 211> 48

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 176

gcaaaagacg cccgatatgg acgggacaat tactacggta tggacgtc 48

<210> 177

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 177

Ala Lys Asp Ala Arg Tyr Gly Arg Asp Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 178

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 178

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggcga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtcg gagtgtagt cataacttag cctggtagca gcagaagcct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatacacca ggccactggg tattccagac 180
aggttcagtg gcaactgggc tgggacagag ttcactctca ccattagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttttta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tagagatcaa ac                                     322

```

<210> 179

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 179

```

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

```

<210> 180

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 180

cagagtgtta gtcataac 18

<210> 181

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 181

Gln Ser Val Ser His Asn
1 5

<210> 182

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 182

ggtgcatac 9

<210> 183

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 183

Gly Ala Tyr
1

<210> 184

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 184

cagcagtata ataactggcc gctcact 27

<210> 185

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 185

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 186

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 186

gaagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacaac ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt cacttttcgt gattatgcc a tgcactgggt ccggcaaggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctccggc attagttgga atactgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag acctgaagac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggac cacggtcacc 360
gtctctcag 370

<210> 187

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 187

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

<210> 188

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 188

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtcg agtggttagt cataacttag cctggtacca gcagaagcct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatacacca gggccactgg tattccagac 180
aggttcagtg gcaactgggtc tgggacagag ttcaactctca ccattagcag cctgcagtct 240
gaagatttg cagtttttta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 189

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 189

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

		35						40					45						
Tyr	Gly	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly				
	50					55					60								
Thr	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser				
65					70					75				80					
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Phe	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Asn	Trp	Pro	Leu				
				85				90						95					
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys									
		100						105											

<210> 190

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 190

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttctgt gattatgccg tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atactgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cgatatggac gggacaatta ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggac caccggtcacc 360
gtctcctcag

```

<210> 191

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 191

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

<210> 192

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 192

```

gaaatagtga tgaacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt cataacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatacacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 193

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 193

```

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

```

<210> 194

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 194

```

gaagtgaac tggcggagtc tgggggagac ttggtacagt ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggaat cacctttcat gattatgcca tgcactgggt cgggcaacct 120
ccagggaagg gcctcgagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggttat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag acctgatgac acggccttgt attactgtgt aaaagatttt 300
cattatgggt cggggtccaa ctacggcatg gacgtctggg gcccaaggac cacggtcacc 360
gtctccccag                                     370

```

<210> 195

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 195

```

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

```

<210> 196

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 196

ggaatcacct ttcattgatta tgcc 24

<210> 197

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 197

Gly Ile Thr Phe His Asp Tyr Ala
1 5

<210> 198

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 198

attagttgga atagtgatta cata 24

<210> 199

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 199

Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile
1 5

<210> 200

< 211> 48

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 200

gtaaaagatt ttcattatgg ttcgggggtcc aactacggca tggacgtc 48

<210> 201

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 201

Val	Lys	Asp	Phe	His	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Asn	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
1				5				10					15		

<210> 202

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 202

gaaatagtga	tgacgcagtc	tccagccacc	ctgtctatgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgtagc	agaaacttag	cctggtagca	gcagaaagtt	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctctggt	gcattccacca	gggccactgg	tatcccagcc	180
aggttcagtg	gcagtggggt	tgggacagag	ttcactctca	ccatcaacag	cctgcagtct	240
gaagattttg	cagtttatta	ttgtcagcag	tctaagtact	ggcctctcac	cttcggccaa	300
gggacacgac	tgagatttaa	ac				322

<210> 203

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 203

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

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

<210> 204

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 204

cagagtgtta gcagaaac 18

<210> 205

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 205

Gln	Ser	Val	Ser	Arg	Asn
1				5	

<210> 206

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 206

ggtgcatcc 9

<210> 207

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 207

Gly Ala Ser
1

<210> 208

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 208

cagcagtcta atgactggcc tctcacc 27

<210> 209

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 209

Gln Gln Ser Asn Asp Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 210

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 210

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagt ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cacctttcat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaacct 120
ccagggaagg gcctcgagtg ggtctcaggt attagtggga atagtgatta cataggttat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgatgac acggccttgt attactgtgt aaaagatttt 300
cattatgggt cggggtccaa ctacggcatg gacgtctggg ggcaaggac cacggtcacc 360
gtctctcag                                     370

```

<210> 211

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 211

```

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

```

115

120

<210> 212

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 212

```

gaaatagtg tgaagcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc a ggtgttagc agaaacttag cctggtagca gcagaaagtt 120
ggccaggctc ccaggctcct catctctggt gcatccacca gggccactgg tateccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcaacag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag tctaatact ggcctctcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 213

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 213

```

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

```

<210> 214

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 214

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cacctttcat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagatttt 300
cattatgggt cggggtccaa ctacggcatg gacgtctggg ggcaaggac caccgtcacc 360
gtctcctcag                                     370

```

<210> 215

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 215

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

<210> 216

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 216

```

gaaatagtaga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agaaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagatttg cagtttatta ctgtcagcag tctaagtact ggcctctcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 217

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 217

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

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

<210> 218

< 211> 382

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 218

```

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt cagctttcat gattatgcc tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtgatag cttagggtat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatgggt cggggagtc ttactactac aagtacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtc cgtctctc ag 382

```

<210> 219

< 211> 127

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 219

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

<210> 220

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 220

ggattcagct ttcatgatta tgcc 24

<210> 221

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 221

Gly Phe Ser Phe His Asp Tyr Ala
1 5

<210> 222

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 222

attagttgga atagtgatag cttta 24

<210> 223

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 223

Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Leu
1 5

<210> 224

< 211> 60

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 224

gcaaaagata atcactatgg ttcggggagt cattactact acaagtacgg tatggacgtc 60

<210> 225

< 211> 20

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 225

Ala	Lys	Asp	Asn	His	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	His	Tyr	Tyr	Tyr	Lys	Tyr
1				5					10					15	

Gly	Met	Asp	Val
			20

<210> 226

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 226

gaaatagtg	tgacgcagtc	cccagccacc	ctgtctgtgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtggttagc	agcaacttag	cctggtacca	acaaaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatggt	gcttccacca	gggccactgg	tatcccagcc	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagag	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagtct	240
gaagattttg	cagtttatta	ctgtcagcag	tataataact	ggcctctcac	cttcggccaa	300
gggacacgac	tggagattaa	ac				322

<210> 227

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 227

```

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

```

<210> 228

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 228

cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 229

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 229

```

Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1           5

```

<210> 230

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 230

ggtgcttcc 9

<210> 231

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 231

Gly Ala Ser
1

<210> 232

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 232

cagcagtata ataactggcc tctcacc 27

<210> 233

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 233

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
 1 5

<210> 234

< 211> 382

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 234

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tectgtgcag cctctggatt cagctttcat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg cctctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatag cttagggtat 180
 gcggactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
 cactatggtt cggggagtca ttactactac aagtacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
 accacggtea ccgtctcctc ag 382

<210> 235

< 211> 127

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 235

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

<210> 236

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 236

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca acaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcttccacca ggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctctcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 237

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 237

```

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

```

<210> 238

< 211> 382

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 238

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cagctttcat gattatgcc a tgcaactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatag cttaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagataat 300
cactatgggt cggggagtc ttactactac aagtacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggta ccgtctctc ag 382

```

<210> 239

< 211> 127

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 239

```

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

```

<210> 240

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 240

```

gaaatagtg tgcagcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggctctcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

```

<210> 241

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 241

```

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

```

<210> 242

< 211> 367

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 242

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggc attagctgga atagtgatac cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtac aaaagatggc 300
agctatggtc acttctactc cggtttggac gtctggggcc aaggggaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag                                     367

```

<210> 243

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 243

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

<210> 244

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 244

ggattcacct ttatgatta tgcc 24

<210> 245

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 245

Gly	Phe	Thr	Phe	Tyr	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 246

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 246

attagctgga atagtgatac cata 24

<210> 247

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 247

Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Asp	Thr	Ile
1				5			

<210> 248

< 211> 45

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 248

acaaaagatg gcagctatgg tcacttctac tccggtttgg acgtc 45

<210> 249

< 211> 15

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 249

Thr	Lys	Asp	Gly	Ser	Tyr	Gly	His	Phe	Tyr	Ser	Gly	Leu	Asp	Val
1				5					10				15	

<210> 250

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 250

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtagca acaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catttatgtt gcatccaaca ggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag ccttgagcct 240
gacgattttg cagtttatta ctgtcagcag cgttactact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tagagatcaa ac                                     322

```

<210> 251

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 251

```

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

```

<210> 252

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 252

cagagtgtta gcagctac 18

<210> 253

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 253

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 254

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 254

gttgcaccc 9

<210> 255

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 255

Val Ala Ser
1

<210> 256

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 256

cagcagcgtt actactggcc gctcact 27

<210> 257

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 257

Gln Gln Arg Tyr Tyr Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 258

< 211> 367

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 258

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt caccttttat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagctgga atagtgatac cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtac aaaagatggc 300
agctatggtc acttctactc cggtttggac gtctgggggc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tctcag 367
```

<210> 259

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 259

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

50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Lys Asp Gly Ser Tyr Gly His Phe Tyr Ser Gly Leu Asp Val Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 260

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 260

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtagca acaaaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catttatgtt gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag ccttgagcct 240
 gacgattttg cagtttatta ctgtcagcag cgttactact ggccgctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 261

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 261

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

<210> 262

< 211> 367

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 262

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttttat gattatgcc tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gctctggagt ggtctcaggt attagctgga atagtgatac cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtac aaaagatggc 300
agctatggtc acttctactc cggtttggac gtctgggggc aagggaaccac ggtcaccgtc 360
tcctcag

```

<210> 263

< 211> 122

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 263

```

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

```

<210> 264

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 264

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgttactact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 265

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 265

```

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

```

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

<210> 266

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 266

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt caccttttat gattatgcc tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gctctggagt ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cggtatggac ggaataacta ctacggtatg gacgtctggg gccagggac cacggtcacc 360
gtctctcag                                     370

```

<210> 267

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 267

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

<210> 268

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 268

ggattcacct tttatgatta tgcc 24

<210> 269

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 269

Gly	Phe	Thr	Phe	Tyr	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 270

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 270

attagttgga atagtgatta cata 24

<210> 271

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 271

Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Asp	Tyr	Ile
1				5			

<210> 272

< 211> 48

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 272

gcaaaagacg cccggtatgg acggaataac tactacggta tggacgtc 48

<210> 273

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 273

Ala	Lys	Asp	Ala	Arg	Tyr	Gly	Arg	Asn	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
1				5				10						15	

<210> 274

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 274

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggc gcatctacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 275

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 275

```

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

```

<210> 276

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 276

cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 277

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 277

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 278

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 278

ggtgcatct 9

<210> 279

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 279

Gly Ala Ser
1

<210> 280

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 280

cagcaatata ataactggcc gctcact 27

<210> 281

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 281

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 282

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 282

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctctgtcag cctctggatt caccttttat gattatgcc a tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cggtatggac ggaataacta ctacggtatg gacgtctggg ggcaagggac cacggtcacc 360
gtctctcag 370
```

<210> 283

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 283

103

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

<210> 284

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 284

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcttgca gggccagtcg gagtggttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcacttacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tgagatcaa ac                                     322

```

<210> 285

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 285

104

```

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

```

<210> 286

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 286

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt cactttttat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgatta cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagacgcc 300
cggtatggac ggaataacta ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggac cacggtcacc 360
gtctctcag                                     370

```

<210> 287

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 287

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Asp Tyr
      20      25      30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35      40      45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Asp Tyr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
      50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
      65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

```

105

				85					90					95			
Ala	Lys	Asp	Ala	Arg	Tyr	Gly	Arg	Asn	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val		
			100					105					110				
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115					120										

<210> 288

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 288

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatctacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 289

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 289

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

<210> 290

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 290

gaaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagtt 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggaaag tataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcctgtat 240

ctgcaaata acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
 ggctacggga actactacca ctacggtatg gacgtctggg gtcaagggac cacggtcacc 360
 gtctctcag 370

<210> 291

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 291

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

<210> 292

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 292

ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 293

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 293

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 294

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 294

attagttgga atagtggaag tata 24

<210> 295

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 295

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 296

< 211> 48

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 296

gcaaaagata tgggctacgg gaactactac cactacggta tggacgtc 48

<210> 297

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 297

Ala	Lys	Asp	Met	Gly	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Tyr	His	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
1				5				10						15	

<210> 298

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 298

gatattgtat	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgttagc	agctatttag	cctggtagca	acagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctgtgat	gcacccaca	gggccactcg	catccagcc	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	cctagagcct	240
gaagattttg	cagtttatta	ctgtcagcag	cgtagcaact	ggcctatcac	cttcggccaa	300
gggacacgac	tggagattaa	ac				322

<210> 299

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 299

109

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

<210> 300

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 300

cagagtgtta gcagctat 18

<210> 301

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 301

Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
1				5	

<210> 302

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 302

gatgcatcc 9

<210> 303

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 303

Asp Ala Ser
1

<210> 304

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 304

cagcagcgta gcaactggcc taccac 27

<210> 305

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 305

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 306

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 306

```

gaagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttgat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagtt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
ggctacggga actactacca ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggagac caccggtcacc 360
gtctcctcag                                     370

```

<210> 307

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 307

```

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

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

```

<210> 308

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 308

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctatttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctgtgat gcacccaca gggccactcg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggctatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 309

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 309

```

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

```

<210> 310

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 310

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctctgtcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggaag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
ggctacggga actactacca ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggga cacggtcacc 360
gtctctcag                                     370

```

<210> 311

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 311

```

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

```

<210> 312

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 312

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctatttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggctatcac ctccggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 313

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 313

114

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

<210> 314

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 314

gaagtgcagc	tgggtggagtc	tggggggaggc	ttggtacagc	ctggcaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggctt	cacctttcgt	gattatgcca	tgcactgggt	ocggcaagtt	120
ccagggaagg	gcctagaatg	ggtctcaggc	attagttgga	atagaggtac	tataggctat	180
gcggactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ctccctgttt	240
ctgcaaatga	acagtctgag	agctgatgac	acggccttgt	attactgtgc	aaaagatcat	300
tactatgggt	cggggagtc	ctacggtatg	gacgtctggg	gccaaggac	cacggtcacc	360
gtctcctcag						370

<210> 315

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 315

115

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

115

120

<210> 316

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 316

ggcttcacct ttcgtgatta tgcc 24

<210> 317

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 317

Gly	Phe	Thr	Phe	Arg	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 318

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 318

attagttgga atagaggtac tata 24

<210> 319

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 319

Ile Ser Trp Asn Arg Gly Thr Ile
1 5

<210> 320

< 211> 48

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 320

gcaaaagatc attactatgg ttcggggagt ccctacggta tggacgtc 48

<210> 321

< 211> 16

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 321

Ala Lys Asp His Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 322

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 322

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctggctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagggttagc aagtacttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggtgc ccaggtcctc catctatgat gcatccaaga gggtcactgg catcccaggc 180
aggctcagtg gcagtggggc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cactttatta ctgtcagcag agtagcaact ggccgatcac cttcgggcaa 300
gggacacgag tggagattaa ac                                     322

```

<210> 323

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 323

```

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

```

<210> 324

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 324

cagagtgtta gcaagtac 18

<210> 325

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 325

Gln Ser Val Ser Lys Tyr
1 5

<210> 326

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 326

gatgcatcc 9

<210> 327

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 327

Asp Ala Ser
1

<210> 328

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 328

cagcagagta gcaactggcc gatcacc 27

<210> 329

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 329

Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 330

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 330

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggctt cacctttcgt gattatgccg tgcaactgggt ccggcaagtt 120
ccagggaagg gcctagaatg ggtctcaggc attagtggga atagaggtag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgttt 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgatgac acggccttgt attactgtgc aaaagatcat 300
tactatgggt cggggagtcg ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggac cacggtcacc 360
gtctctcag
```

<210> 331

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 331

120

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

<210> 332

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 332

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aagtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaga gggtcactgg catcccaggc 180

```

```

aggctcagtg gcagtgggto tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cactttatta ctgtcagcag agtagcaact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 333

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 333

121

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

<210> 334

< 211> 370

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 334

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggctt cacttttcgt gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcttgagtg ggtctcaggt attagttgga atagaggtac tataggctat 180
gggactctg tgaagggcg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatcat 300
tactatgggt cggggagtc ctacggtatg gacgtctggg ggcaaggac caccgtcacc 360
gtctctcag                                     370

```

<210> 335

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 335

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

122

```

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Arg Gly Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Lys Asp His Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Met Asp Val
          100          105          110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210> 336

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 336

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc aagtacttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactotca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agtagcaact ggccgatcac ctccggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 337

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 337

```

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

```

<210> 338

< 211> 379

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 338

```

gaagagcaac tggtaggagtc tgggggagac ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggc attagttgga atagtggaag tctaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagatccc 300
tcctatgggt cggggtcgta tcaactctac tacggaatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcactg tctctcag                                     379

```

<210> 339

< 211> 126

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 339

```

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

```

<210> 340

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 340

ggattcacct ttcattgatta cacc 24

<210> 341

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 341

Gly	Phe	Thr	Phe	His	Asp	Tyr	Thr
1				5			

<210> 342

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 342

attagttgga atagtggaag tcta 24

<210> 343

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 343

Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu
1				5			

<210> 344

< 211> 57

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 344

gcaaaagatc cctcttatgg ttcgggggtcg tatcactcct actacggaat ggacgtc 57

<210> 345

< 211> 19

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 345

Ala	Lys	Asp	Pro	Ser	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Tyr	His	Ser	Tyr	Tyr	Gly
1				5				10						15	
Met	Asp	Val													

<210> 346

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 346

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgct gggccagtcg agtatttagc aggtacttag tctggtagca acagaaatgt 120
 ggccaggcac ccagactcct catctatgaa gcatctaaga gggccaccgg cateccagtc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtttcaatt ggctctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 347

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 347

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

<210> 348

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 348

cagagtatta gcaggtac 18

<210> 349

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 349

Gln	Ser	Ile	Ser	Arg	Tyr
1				5	

<210> 350

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 350

gaagcatct 9

<210> 351

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 351

Glu Ala Ser
1

<210> 352

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 352

cagcagcgtt tcaattggcc tctcact 27

<210> 353

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 353

Gln Gln Arg Phe Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 354

< 211> 379

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 354

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggaag tctaggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa gtccctgtat 240
ctgcaaataa acagtctgag agctgaggac acggccttat attactgtgc aaaagatccc 300
tccttatggtt cggggtcgta tcactectac tacggaatgg acgtctgggg gcaaggagacc 360
acggtcaccg tctctcag                                     379

```

<210> 355

< 211> 126

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 355

```

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

```

<210> 356

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 356

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctctctgt gggccagtc gagtattagc aggtacttag tctggtacca acagaaatgt 120
ggccaggcac ccagactcct catctatgaa gcattctaaga gggccaccgg catcccagtc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagtct 240
gaagattttg cagtttatta ttgtcagcag cgtttcaatt ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 357

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 357

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1             5             10             15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Trp Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
             20             25             30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Cys Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
             35             40             45
Tyr Glu Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly
             50             55             60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65             70             75             80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Phe Asn Trp Pro Leu
             85             90             95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

```

100

105

<210> 358

< 211> 379

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 358

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tctctgtcag cctctggatt cacctttcat gattacacca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggag tctaggctat 180
gggactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatccc 300
tcttatggtt cggggtcgta tcactctac tacggaatgg acgtctgggg gcaagggaacc 360
acggtcaccg tctctcag                                     379

```

<210> 359

< 211> 126

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 359

```

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

```

<210> 360

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 360

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgttcttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctctgca gggccagtc gagtattagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgaa gcatctaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcaactetca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtttcaatt ggcctctcac ttctggcgga 300

```

gggaccaagg tggagatcaa ac

322

<210> 361

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 361

```

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

```

<210> 362

< 211> 382

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 362

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tctgtacag cctctggatt cacttttggg gatatttccca tgcactgggt ccggcaagct 120
cccggaagc gcctggagtg ggtctcaggt attacttgga atagtggtag catagtctat 180
gggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagt 300
cactatggtt cggggaattt ttactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggta cgtctctc ag                                     382

```

<210> 363

< 211> 127

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 363

```

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

```

132

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

<210> 364

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 364

ggattcacct ttggtgattt tccc 24

<210> 365

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 365

Gly	Phe	Thr	Phe	Gly	Asp	Phe	Pro
1				5			

<210> 366

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 366

attacttgga atagtggtag cata 24

<210> 367

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 367

Ile Thr Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 368

< 211> 60

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 368

gcaaaagata gtcactatgg ttcggggaat tttactact actactacgg tatggacgtc 60

<210> 369

< 211> 20

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 369

Ala Lys Asp Ser His Tyr Gly Ser Gly Asn Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 370

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 370

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaagttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccacagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 371

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 371

```

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1             5             10             15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Lys
          20             25             30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
          35             40             45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
          50             55             60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65             70             75             80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile
          85             90             95

```

```

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
          100             105

```

<210> 372

< 211> 18

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 372

cagagtgtta gcagcaag 18

<210> 373

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 373

Gln Ser Val Ser Ser Lys
1 5

<210> 374

< 211> 9

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 374

ggtgcatcc 9

<210> 375

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 375

Gly Ala Ser
1

<210> 376

< 211> 27

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 376

cagcagtata ataactggcc gatcacc 27

<210> 377

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 377

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 378

< 211> 382

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 378

```
gaagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgaggctc 60
tctgtacag cctctggatt cacctttggt gattttccca tgcactgggt cgggcaagct 120
cccggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttggg atagtggtag catagtctat 180
gggactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaata acagtctgag aactgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagt 300
cactatggtt cggggaattt ttactactac tactacggtg tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca cgtctcctc ag 382
```

<210> 379

< 211> 127

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 379

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

<210> 380

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 380

```

gaaatagtaga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg agtggttagc agcaagttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagatttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcgatcac ctccggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 381

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 381

138

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

<210> 382

< 211> 382

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 382

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttggt gatattccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttggg atagtggtag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagt 300
cactatgggt cggggaattt ttactactac tactacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc ag                                     382

```

<210> 383

< 211> 127

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 383

139

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

<210> 384

< 211> 322

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 384

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gactgttagc agcaagttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca ggccactggg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagag ttcactctca ccacagcagc cctgcagtc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgacac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 385

< 211> 107

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 385

140

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

<210> 386

< 211> 355

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 386

```

caggttcagc tgtttcagtc tggaaactgag gtgaagaaga ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc ttctatggta tcacctgggt ggcacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcggcgctt acaatggtga cacaagctat 180
gcacagaagg tccagggcag agtcacaatg acaacagatt catccacgaa cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgat acggccgtgt attactgtgc gagaagtaca 300
actacaaccc cctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcacogtctc ctcag      355

```

<210> 387

< 211> 118

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 387

141

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

<210> 388

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 388

ggttacacct ttaccatcta tagt 24

<210> 389

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 389

Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Phe	Tyr	Gly
1				5			

<210> 390

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 390

atcggcgctt acaatggtga caca 24

<210> 391

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 391

Ile Gly Ala Tyr Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 392

< 211> 33

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 392

gcgagaagta caactacaac cccctttgac tac 33

<210> 393

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 393

Ala Arg Ser Thr Thr Thr Thr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 394

< 211> 355

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 394

```
cagggttcagc tgtttcagtc tggaactgag gtgaagaaga ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctgggta cacctttacc ttctatggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcggcgctt acaatgggta cacaaactat 180
gcacagaagg tccaggcgag agtcacaatg acaacagatt catccacgaa cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgat acggccgtat attactgtgc gagaagtaca 300
actacaaccc cctttgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag      355
```

<210> 395

< 211> 118

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 395

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

<210> 396

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 396

ggttacacct ttaccatcta tagt 24

<210> 397

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 397

Gly Tyr Thr Phe Thr Phe Tyr Gly
1 5

<210> 398

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 398

atcggcgctt acaatggtga caca 24

<210> 399

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 399

Ile Gly Ala Tyr Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 400

< 211> 33

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 400

gcgagaagta caactacaac ccccttgac tat 33

<210> 401

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 401

Ala	Arg	Ser	Thr	Thr	Thr	Thr	Pro	Phe	Asp	Tyr
1				5					10	

<210> 402

< 211> 355

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 402

cagggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgagggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc atctatagta tcacctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg aacagcgctt acaatgggaa cacaaactat 180

gcacagaagg tccagggcag agtcaccatg aacacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccggtt attactgtgc gagaagtaca 300
 actgtaaccc ccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctacag 355

<210> 403

< 211> 118

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 403

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

<210> 404

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 404

ggttacacct ttaccatcta tagt 24

<210> 405

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 405

Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ile	Tyr	Ser
1				5			

<210> 406

< 211> 24

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 406

aacagcgctt acaatgggaa caca 24

<210> 407

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 407

Asn	Ser	Ala	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr
1				5			

<210> 408

< 211> 33

< 212> DNA

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 408

gcgagaagta caactgtaac cccctttgac tac 33

<210> 409

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 409

Ala	Arg	Ser	Thr	Thr	Val	Thr	Pro	Phe	Asp	Tyr
1				5					10	

<210> 410

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<220>

< 221> VARIANT

< 222> (1)...(8)

< 223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 410

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5			

<210> 411

< 211> 8

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<220>

< 221> VARIANT

< 222> (1)...(8)

< 223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 411

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5			

<210> 412

< 211> 19

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<220>

< 221> VARIANT

< 222> (1)...(19)

< 223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 412

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10						15	
Xaa	Xaa	Xaa														

<210> 413

< 211> 6

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<220>

< 221> VARIANT

< 222> (1) ... (6)

< 223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 413

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5	

<210> 414

< 211> 3

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<220>

< 221> VARIANT

< 222> (1)...(3)

< 223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 414

Xaa	Xaa	Xaa
1		

<210> 415

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<220>

< 221> VARIANT

< 222> (1)...(9)

< 223> Xaa = Any Amino Acid

<400> 415

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 416

< 211> 330

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 416

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

Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			180					185					190		
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		195					200					205			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	210					215					220				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
225					230					235					240
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
			245						250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
		260					265					270			
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
	275						280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290					295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
			325						330						

<210> 417

< 211> 327

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 417

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

152

```

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      245      250      255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      260      265      270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      275      280      285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
      290      295      300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
      305      310      315      320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
      325

```

<210> 418

< 211> 327

< 212> PRT

< 213> Artificial Sequence

<220>

< 223> Synthetic

<400> 418

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
  1      5      10      15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20      25      30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35      40      45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
      50      55      60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
      65      70      75      80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85      90      95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
      100      105      110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
      115      120      125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
      130      135      140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
      145      150      155      160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
      165      170      175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
      180      185      190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
      195      200      205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
      210      215      220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
      225      230      235      240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
      245      250      255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
      260      265      270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
      275      280      285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
      290      295      300

```

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

Figur 1

