



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2356151 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.07.29
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.04.10
(86)	Europeisk søknadsnr	09744292.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.10.27
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.08.17
(30)	Prioritet	2008.10.29, US, 260307
(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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA 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 ValleyNY 10579, US-USA HUANG, Tammy, T., 10 Green Hill Road, Golden BridgeNY 10526, US-USA FAIRHURST, Jeanette, L., 23 Parkview Court, White PlainsNY 10603, US-USA PAPADOPOULOS, Nicholas, J., 59 Heritage Lane, LagrangevilleNY 12540, US-USA
(74)	Fullmektig	Hjerrild & Levin A/S, Vedbæk Strandvej 341, DK-2950 VEDBÆK, Danmark

(54)	Benevnelse	Høyaffinitets humane antistoffer til human IL-4 reseptor
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A2-01/92340 WO-A2-2005/047331 WO-A2-2008/054606

Beskrivelse**BAKGRUNN**

[0001] Interleukin-4 (IL-4, også kjent som B-celle stimulerende faktor eller BSF-1) ble opprinnelig karakterisert ved sin evne til å stimulere proliferasjonen av B-celler som respons til lave konsentrasjoner av antistoffer rettet mot overflateimmunoglobulin. IL-4 har blitt vist å inneha et bredt spektrum av biologiske aktiviteter, inkludert vekststimulering av T-celler, mastceller, granulocytter, megakaryocytter og erytrocytter. IL-4 induserer ekspresjonen av klasse II hoved histokompatibilitetskompleksmolekyler i hvilende B-celler, og forsterker sekresjonen av IgE og IgG1 isotyper ved stimulerte B-celler.

[0002] De biologiske aktivitetene av IL-4 blir mediert ved spesifikke celleoverflatereseptorer for IL-4. Human IL-4 reseptor alfa (hIL-4R) (SEKV ID NR:274) er beskrevet for eksempel i U.S. patent nr. 5,599,905, 5,767,065 og 5,840,869. Antistoffer til hIL-4R er beskrevet i U.S. patent nr. 5,717,072 og 7,186,809.

[0003] Fremgangsmåter for å fremstille antistoffer nyttige som humane terapeutika inkluderer å generere chimere antistoffer og humaniserte antistoffer (se for eksempel US 6,949,245). Se for eksempel WO 94/02602 og US 6,596,541, som beskriver fremgangsmåter for å generere ikke-humane transgene mus som er i stand til å produsere humane antistoffer.

[0004] Fremgangsmåter for anvendelse av antistoffer til hIL-4R er beskrevet i U.S. patenter nr. 5,714,146; 5,985,280; og 6,716,587.

KORT OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

[0005] Oppfinnelsen tilveiebringer:

1. Et antistoff eller antigen-bindende fragment derav som spesifikt binder human interleukin-4 reseptor (hIL-4R) (SEKV ID NR:274), som omfatter en tung kjede variabel region (HCVR) som omfatter aminosyresekvensen vist i SEKV ID NR:162 og en lett kjede variabel region (LCVR) som omfatter aminosyresekvensen vist i SEKV ID NR:164;
2. Et humant antistoff eller antigen-bindende fragment derav som spesifikt binder human interleukin-4 reseptor (hIL-4R) (SEKV ID NR:274), som omfatter tre tung kjede komplementaritetsbestemmende region (HCDR) sekvenser som omfatter henholdsvis SEKV ID NR:148, 150 og 152, og tre lett kjede komplementaritetsbestemmende region (LCDR) sekvenser som omfatter henholdsvis SEKV ID NR:156, 158 og 160;
3. Et nukleinsyremolekyl som koder for antistoffet eller det antigen-bindende fragmentet ifølge (2);
4. En vektor som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge (3);
5. En isolert vertscelle som omfatter vektoren ifølge (4);
6. En fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff eller antigen-bindende fragment derav som spesifikt binder human interleukin-4 reseptor (hIL-4R), som omfatter å dyrke vertscellen ifølge (5) under betingelser

hvor antistoffet eller det antigen-bindende fragmentet blir uttrykt, og gjenvinne antistoffet eller det antigen-bindende fragmentet uttrykt slik;

7. Anvendelse av antistoffet eller det antigen-bindende fragmentet i henhold til (1) eller (2) i tilvirkningen av et medikament for behandlingen av astma eller atopisk dermatitt;

5 8. En terapeutisk sammensetning som omfatter antistoffet eller det antigen-bindende fragmentet i henhold til (1) eller (2) og en akseptabel bærer;

9. Antistoffet eller antistoff-fragmentet i henhold til (1) eller (2) for anvendelse i behandlingen av astma eller atopisk dermatitt.

10 **[0006]** Vist heri er humane antistoffer, fortrinnsvis rekombinante humane antistoffer, som spesifikt binder human interleukin-4 reseptor (hIL-4R). De humane antistoffene er kjennetegnet ved binding til hIL-4R med høy affinitet og ved evnen til å nøytralisere hIL-4 aktivitet. I spesifikke utførelsesformer, er de humane antistoffer i stand til å blokkere hIL-13/hIL-13R1 kompleksbinding til hIL-4R, og således inhibere signalering ved hIL-13. Antistoffene kan være full-lengde (for eksempel, et IgG1 eller IgG4 antistoff) eller kan omfatte bare en antigen-
15 bindende andel (for eksempel, et Fab, F(ab')₂ eller scFv fragment), og kan bli modifisert til å bevirke funksjonalitet, f.eks. for å eliminere resterende effektorfunksjoner (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

[0007] Også vist heri er et antistoff eller antigen-bindende fragment derav, som spesifikt binder hIL-4R (SEKV ID NR:274) med en K_D på omkring 300 pM eller mindre, som målt ved overflateplasmonresonans i en monomerisk eller dimerisk analyse. I en mer spesifikk utførelsesform, utviser antistoffet eller den antigen-bindende andelen derav en K_D på omkring 200 pM eller mindre, omkring 150 eller mindre, omkring 100 pM eller mindre, eller omkring 50 pM. I ulike utførelsesformer blokkerer antistoffet eller det antigen-bindende fragmentet hIL-4 aktivitet med en IC₅₀ på omkring 100 pM eller mindre, som målt ved luciferase bioanalyse. I
25 mer spesifikke utførelsesformer, utviser antistoffet eller det antigen-bindende fragmentet en IC₅₀ på omkring 50 pM eller mindre, omkring 30 pM eller mindre, eller omkring 25 pM eller mindre, som målt ved STAT6 luciferase bioanalyse. I ulike utførelsesformer blokkerer antistoffet eller det antigen-bindende fragmentet hIL-13 aktivitet med en IC₅₀ på omkring 100 pM eller mindre, omkring 90 pM eller mindre, omkring 50 pM eller mindre, eller omkring 20 pM eller mindre, som målt ved STAT6 luciferase bioanalyse.

30 **[0008]** I én utførelsesform, omfatter antistoffet eller antistoff-fragmentet ifølge oppfinnelsen HCVR og LCVR sekvensparet (HCVR/LCVR) ifølge SEKV ID NR: 162/164. Eksempelvis antistoffer som har dette HCVR/LCVR sekvensparet inkluderer antistoffet betegnet H4H098P.

35 **[0009]** I én utførelsesform, omfatter antistoffet ifølge oppfinnelsen en HCVR og LCVR kodet for ved nukleotidsekvensparet SEKV ID NR: 161/163.

[0010] I henhold til visse utførelsesformer, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse anti-hIL-4R antistoffer, eller antigen-bindende fragmenter derav, som har HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 sekvenser valgt fra SEKV IDer NR: 148/150/152/156/158/160. Eksempelvis antistoffer som har disse HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 sekvensene inkluderer antistoffet betegnet H4H098P (SEKV IDer NR:148/150/152/156/158/160).

I en videre utførelsesform, presenterer oppfinnelsen et humant antistoff eller antistoff-fragment som omfatter HCDR og LCDR sekvenser kodet for ved nukleotidsekvenser SEKV ID NR:147, 149, 151, 155, 157 og 159.

[0011] I en spesifikk utførelsesform, omfatter anti-hIL-4R antistoffet eller det antigen-bindende fragmentet ifølge oppfinnelsen HCVR som omfatter aminosyresekvensen vist i SEKV ID NR:162 og LCVR som omfatter aminosyresekvensen vist i SEKV ID NR:164, og er kjennetegnet ved en K_D på omkring 100 pM eller mindre (monomerisk substrat) eller 70 pM eller mindre (dimerisk substrat); en K_D på omkring 160 pM eller mindre (monomerisk substrat) eller 40 pM eller mindre (dimerisk substrat) ved henholdsvis 25 °C og 37 °C; og en IC_{50} på omkring 10 pM eller mindre (25 pM dimersubstrat) eller omkring 100 pM eller mindre (200 pM monomersubstrat), som er i stand til å blokkere både hIL-4 og hIL-13 aktivitet med en IC_{50} på omkring 30 pM eller mindre (som målt ved bioanalyse) og kryss-reagerer med ape IL-4R.

[0012] Også beskrevet heri er et antistoff eller antigen-bindende fragment som omfatter HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 sekvenser fra et HCVR og LCVR par, hvori HCVR/LCVR sekvensene er valgt fra SEKV ID NR:162/164.

[0013] Oppfinnelsen omfavner anti-hIL-4R antistoffer som har et modifisert glykosyleringsmønster. I noen anvendelser, kan modifisering for å fjerne uønskede glykosyleringssteder være nyttig, eller et antistoff som mangler en fukoseenhet som foreligger på oligosakkaridkjeden, for eksempel, for å øke antistoffavhengig cellulær cytotoxicitets- (ADCC) funksjon (se Shield et al. (2002) JBC 277:26733). I andre anvendelser, kan modifisering av en galaktosylering bli gjort for å modifisere komplementavhengig cytotoxicitet (CDC).

[0014] I tillegg er det heri beskrevet rekombinante ekspresjonsvektorer som bærer nukleinsyremolekylene ifølge oppfinnelsen, og vertsceller som slike vektorer har blitt inkludert i, det samme er fremgangsmåter for fremstilling av antistoffene eller de antigen-bindende fragmentene ifølge oppfinnelsen oppnådd ved kultivering av vertscellene ifølge oppfinnelsen. Vertscellen kan være en prokaryot eller eukaryot celle, fortrinnsvis er vertscellen en *E. coli* celle eller en mammalsk celle, så som en CHO celle.

[0015] Videre beskrevet heri er en sammensetning som omfatter et rekombinant humant antistoff som spesifikt binder hIL-4R og en akseptabel bærer.

[0016] Vist heri er fremgangsmåter for å inhibere hIL-4 aktivitet ved anvendelse av et antistoff, eller antigen-bindende andel derav, vist heri. I spesifikke utførelsesformer, blokkerer antistoffene vist heri også hIL-13/hIL-

13R1 kompleks som binder til hIL-4R. I én utførelsesform omfatter fremgangsmåten å bringe hIL-4R i kontakt med et antistoff vist heri, eller antigen-bindende andel derav, slik at hIL-4 eller hIL-4/hIL-13 aktivitet blir inhibert. I en annen utførelsesform, omfatter fremgangsmåten å administrere et antistoff vist heri, eller antigen-bindende andel derav, til et humant subjekt som lider av en lidelse som blir bedret ved inhibering av hIL-4 eller hIL-4/hIL-13 aktivitet. Den behandlede lidelsen er en hvilken som helst sykdom eller tilstand som blir forbedret, bedret, inhibert eller forhindret ved fjerning, inhibering eller reduksjon av hIL-4 eller hIL-4/hIL-13 aktivitet.

[0017] IL-4 relaterte lidelser som blir behandlet ved antistoffene eller antistoff-fragmentene vist heri inkluderer, for eksempel, artritt (inkludert septisk artritt), herpetiformis, kronisk idiopatisk urtikaria, skleroderma, hypertrofisk arddannelse, Whipples sykdom, benign prostata hyperplasi, lungelidelser, så som mild, moderat eller alvorlig astma, inflammatoriske lidelser så som inflammatorisk tarmsykdom, allergiske reaksjoner, Kawasaki sykdom, sigdcellesykdom, Churg-Strauss syndrom, Graves sykdom, pre-eklampsi, Sjøgrens syndrom, autoimmun lymfoproliferativt syndrom, autoimmun hemolytisk anemi, Barretts øsofagus, autoimmun uveitt, tuberkulose og nefrose.

[0018] Andre formål og fordeler vil bli åpenbare fra en gjennomgang av den påfølgende detaljerte beskrivelsen.

DETALJERT BESKRIVELSE

[0019] Før de foreliggende fremgangsmåter blir beskrevet, skal det bli forstått at denne oppfinnelsen ikke er begrenset til spesielle fremgangsmåter og eksperimentelle betingelser beskrevet, ettersom slike fremgangsmåter og betingelser kan variere. Det skal også bli forstått at terminologien anvendt heri bare er for det formål å beskrive spesielle utførelsesformer, og er ikke tenkt å være begrensende, siden omfanget ifølge foreliggende oppfinnelse bare vil være begrenset ved de vedlagte kravene.

[0020] Med mindre noe annet er definert, har alle tekniske og vitenskapelige begreper anvendt heri den samme betydningen som vanligvis forstått ved en fagperson innen det faget som denne oppfinnelsen tilhører. Selv om hvilke som helst fremgangsmåter og materialer lignende eller ekvivalente til de beskrevet heri kan bli brukt i den praktiske utførelsen eller testingen av foreliggende oppfinnelse, blir de foretrukne fremgangsmåter og materialer nå beskrevet.

Definisjoner

[0021] Begrepet "human IL4R" (hIL-4R), som brukt heri, er tenkt å referere til en human cytokinreseptor som spesifikt binder interleukin-4 (IL-4), IL-4R α (SEKV ID NR:274). Begrepet "human interleukin-13" (hIL-13) refererer til et cytokin som spesifikt binder IL-13 reseptor, og "hIL-13/hIL-13R1 kompleks" refererer til komplekset dannet ved hIL-13 som binder til hIL-13R1 kompleks, dette komplekset binder hIL-4 reseptor for å initiere biologisk aktivitet.

[0022] Begrepet "antistoff", som brukt heri, er tenkt å referere til immunoglobulinmolekyler som omfatter fire polypeptidkjeder, to tunge (H) kjeder og to lette (L) kjeder innbyrdes forbundet ved disulfidbindinger. Hver tunge kjede omfatter en tung kjede variabel region (HCVR eller VH) og en tung kjede konstant region. Den tung kjede konstante regionen omfatter tre domener, CH1, CH2 og CH3. Hver lette kjede omfatter en lett kjede variabel region (LCVR eller VL) og en lett kjede konstant region. Den lett kjede konstante regionen omfatter ett domene (CL1). VH og VL regionene kan bli videre underinndelt i regioner av hypervariabilitet, betegnet komplementaritetsbestemmende regioner (CDR), blandet sammen med regioner som er mer bevart, betegnet rammeregioner (FR). Hver VH og VL er sammensatt av tre CDRer og fire FRer, arrangert fra amino-terminus til karboksy-terminus i den følgende rekkefølge: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[0023] Begrepet "antigen-bindende andel" av et antistoff (eller ganske enkelt "antistoffandel" eller "antistoff-fragment"), som brukt heri, refererer til ett eller flere fragmenter av et antistoff som bevarer evnen til å spesifikt binde til et antigen (f.eks. hIL-4R). Det har blitt vist at den antigen-bindende funksjonen av et antistoff kan bli utført ved fragmenter av et full-lengde antistoff. Eksempler på bindende fragmenter omfattet innen begrepet "antigen-bindende andel" av et antistoff inkluderer (i) et Fab fragment, et monovalent fragment bestående av VL, VH, CL1 og CH1 domenene; (ii) et $F(ab')_2$ fragment, et bivalent fragment som omfatter to $F(ab)'$ fragmenter knyttet sammen ved en disulfidbro ved hengselregionen; (iii) et Fd fragment bestående av VH og CH1 domenene; (iv) et Fv fragment bestående av VL og VH domenene av en 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 CDR. Dessuten, selv om de to domenene av Fv fragmentet, VL og VH, er kodet for ved separate gener, kan de bli sammenføyd, ved anvendelse av rekombinante metoder, ved en syntetisk linker som muliggjør at de blir dannet som en enkelt sammenhengende kjede hvor VL og VH regionene pares for å danne monovalente molekyler (kjent som enkeltkjede Fv (scFv); se f.eks. Bird et al. (1988) Science 242:423-426; og Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883. Slike enkeltkjede antistoffer er også tenkt å være omfattet innen begrepet "antigen-bindende andel" av et antistoff. Andre former av enkeltkjede antistoffer, så som diastoffer, er også omfattet (se f.eks. Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448).

[0024] Et "nøytraliserende" eller "blokkerende" antistoff, som brukt heri, er tenkt å referere til et antistoff som har binding til hIL-4R som resulterer i inhibering av den biologiske aktiviteten av hIL-4 og/eller hIL-13. Denne inhiberingen av den biologiske aktiviteten av hIL-4 og/eller IL-13 kan bli analysert ved å måle én eller flere indikatorer av hIL-4 og/eller hIL-13 biologisk aktivitet kjent innen faget, så som hIL-4- og/eller IL-13-indusert cellulær aktivering og hIL-4 binding til hIL-4R (se eksempler under).

[0025] En "CDR" eller komplementaritetsbestemmende region er en region av hypervariabilitet blandet sammen innen regioner som er mer bevart, betegnet "rammeregioner" (FR). I forskjellige utførelsesformer av anti-hIL-4R antistoffet eller fragmentet ifølge oppfinnelsen, kan FRene være identiske med de humane kimlinjesekvensene, eller kan være naturlig eller kunstig modifisert.

[0026] Begrepet "overflateplasmonresonans", som brukt heri, refererer til et optisk fenomen som sørger for analysen av sanntidsinteraksjoner ved deteksjon av endringer i proteinkonsentrasjoner innen en biosensormatriks, for eksempel ved anvendelse av BIACORE™ systemet (Pharmacia Biosensor AB).

5

[0027] Begrepet "epitop" er en antigenisk determinant som vekselvirker med et spesifikt antigenbindende sete i den variable regionen av et antistoffmolekyl kjent som en paratope. Et enkelt antigen kan ha mer enn én epitop. Epitoper kan være enten konformasjonelle eller lineære. En konformasjonell epitop blir produsert ved romlig sammenstilte aminosyrer fra forskjellige segmenter av den lineære polypeptidkjeden. En lineær epitop er én produsert ved tilgrensende aminosyrerester i en polypeptidkjede. I visse omstendigheter, kan en epitop inkludere enheter av sakkarider, fosforylgrupper eller sulfonylgrupper på antigenet.

10

[0028] Begrepet "hovedsakelig identitet" eller "hovedsakelig identiske," når en refererer til en nukleinsyre eller fragment derav, indikerer at, når optimalt innordnet med passende nukleotidinnsettinger eller delesjoner med en annen nukleinsyre (eller dens komplementære streng), er det nukleotidsekvensidentitet i minst omkring 95 %, og mer foretrukket minst omkring 96 %, 97 %, 98 % eller 99 % av nukleotidbasene, som målt ved en hvilken som helst velkjent algoritme for sekvensidentitet, så som FASTA, BLAST eller Gap, som diskutert under.

15

[0029] Som anvendt for polypeptider, betyr begrepet "hovedsakelig likhet" eller "hovedsakelig lignende" at to peptidsekvenser, når optimalt innordnet, så som ved programmene GAP eller BESTFIT ved anvendelse av forhåndsgitt gap-vekter, deler minst 95 % sekvensidentitet, enda mer foretrukket minst 98 % eller 99 % sekvensidentitet. Fortrinnsvis vil restposisjoner som ikke er identiske avvike ved konservative aminosyresubstitusjoner. En "konservativ aminosyresubstitusjon" er en hvor en aminosyrerest blir substituert ved en annen aminosyrerest som har en sidekjede (R-gruppe) med lignende kjemiske egenskaper (f.eks. ladning eller hydrofobisitet). Generelt, vil en konservativ aminosyresubstitusjon ikke forandre de funksjonelle egenskapene av et protein betydelig. I tilfeller hvor to eller flere aminosyresekvenser avviker fra hverandre ved konservative substitusjoner, kan den prosentvise sekvensidentiteten eller graden av likhet bli justert oppover for å korrigere for den konservative naturen av substitusjonen. Metoder for å gjøre denne justeringen er velkjent for fagpersonene. Se, f.eks. Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331. Eksempler på grupper av aminosyrer som har sidekjerder med lignende kjemiske egenskaper inkluderer (1) alifatiske sidekjerder: glysin, alanin, valin, leucin og isoleucin; (2) alifatiske-hydroksyl sidekjerder: serin og treonin; (3) amid-holdige sidekjerder: asparagin og glutamin; (4) aromatiske sidekjerder: fenylalanin, tyrosin og tryptofan; (5) basiske sidekjerder: lysin, arginin og histidin; (6) sure sidekjerder: aspartat og glutamat og (7) svovel-holdige sidekjerder er 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-sannsynlighetsmatriksen vist i Gonnet et al. (1992) Science 256: 1443-1445. En "moderat konservativ"

20

25

30

35

erstatning er en hvilken som helst endring som har en ikke-negativ verdi i PAM250 log-sannsynlighetsmatrisen.

[0030] Sekvenslikhet for polypeptider, som også blir referert til som sekvensidentitet, blir typisk målt ved anvendelse av sekvensanalyseprogramvare. Proteinanalyseprogramvare samsvarer lignende sekvenser ved anvendelse av mål for likhet tilskrevet ulike substitusjoner, delesjoner og andre modifikasjoner, inkludert konservative aminosyresubstitusjoner. For eksempel inneholder GCG programvare programmer så som Gap og Bestfit som kan bli brukt med forhåndsgitte parametere for å bestemme sekvenshomologi eller sekvensidentitet mellom nært relaterte polypeptider, så som homologe polypeptider fra forskjellige arter av organismer eller mellom et vill-type protein og et mutein derav. Se, f.eks. GCG Versjon 6.1. Polypeptidsekvenser kan også bli sammenlignet ved anvendelse av FASTA ved anvendelse av forhåndsgitte eller anbefalte parametere, et program i GCG Versjon 6.1. FASTA (f.eks. FASTA2 og FASTA3) tilveiebringer innstillinger og prosent sekvensidentitet for regionene av det beste overlapp mellom spørring- og søkesekvensene (Pearson (2000) *supra*). En annen foretrukket algoritme når en sammenligner en sekvens ifølge oppfinnelsen med en database som inneholder et stort antall sekvenser fra forskjellige organismer er datamaskinprogrammet BLAST, spesielt BLASTP eller TBLASTN, ved anvendelse av forhåndsgitte parametere. Se, f.eks. Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410 og Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-402.

Fremstilling av humane antistoffer

[0031] Fremgangsmåter for å generere humane antistoffer inkluderer de beskrevet i, for eksempel, US 6,596,541, Green et al. (1994) Nature Genetics 7:13-21), US 5,545,807, US 6,787,637.

[0032] Gnagere kan bli immunisert ved en hvilken som helst metode kjent innen faget (se, for eksempel, Harlow og Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual 1988 Cold Spring Harbor Laboratory; Malik og Lillehoj (1994) Antibody Techniques, Academic Press, CA). Antistoffer ifølge oppfinnelsen blir fortrinnsvis fremstilt med anvendelsen av VELOCIMMUNE™ teknologi (US 6,596,541). En transgen mus hvor de endogene immunoglobulin tung og lett kjede variable regionene er erstattet med de tilsvarende humane variable regionene blir utfordret med det interessante antigenet, og lymfatiske celler (så som B-celler) blir utvunnet fra musene som uttrykker antistoffer. De lymfatiske cellene kan bli fusjonert med en myelomcellelinje for å fremstille udødelige hybridom-cellelinjer, og slike hybridom cellelinjer blir screenet og valgt for å identifisere hybridom-cellelinjer som produserer antistoffer spesifikke for det interessante antigenet. DNA som koder for de variable regionene av den tunge kjeden og lette kjeden kan bli isolert og knyttet sammen til ønskelige isotypisk konstante regioner av den tunge kjeden og lette kjeden. Et slik antistoffprotein kan bli produsert i en celle, så som en CHO celle. Alternativt kan DNA som koder for de antigen-spesifikke chimere antistoffene eller de variable regionene av de lette og tunge kjeder bli isolert direkte fra antigen-spesifikke lymfocytter.

[0033] DNAet som koder for de variable regionene av de tunge og lette kjedene av antistoffet blir isolert og funksjonsmessig knyttet til DNA som koder for de humane tung og lett kjede konstante regioner. DNAet blir så

uttrykt i en celle som er i stand til å uttrykke det fullstendige humane antistoffet. I en spesifikk utførelsesform, er cellen en CHO celle.

[0034] Antistoffer kan være terapeutisk nyttige i å blokkere en ligand-reseptor vekselvirkning eller inhibere reseptorkomponentvekselvirkning, snarere enn ved å drepe celler ved fiksering av komplement (komplement-avhengig cytotoksitet) (CDC) og involvering av antistoff-avhengig celle-mediert cytotoksitet (ADCC). Den konstante regionen av et antistoff er viktig i evnen et antistoff har til å fikse komplement og mediere celle-avhengig cytotoksitet. Således kan isotypen av et antistoff bli valgt på basis av om det er ønskelig for antistoffet å mediere cytotoksitet.

[0035] Humane immunoglobuliner kan eksistere i to former som er assosiert med hengsel-heterogenitet. I én form, omfatter et immunoglobulinmolekyl en stabil fire-kjede konstrukt på omtrent 150-160 kDa hvor dimerene blir holdt sammen ved en interkjede tung kjede disulfidbinding. I en andre form, er dimerene ikke knyttet sammen via interkjede disulfidbindinger og et molekyl på omkring 75-80 kDa blir dannet sammensatt av en kovalent koplet lett og tung kjede (halv-antistoff). Disse formene har vært ekstremt vanskelige å separere, selv etter affinitetsrensing. Frekvensen for forekomst av den andre formen i ulike intakte IgG isotyper skyldes, men er ikke begrenset til, strukturelle forskjeller assosiert med hengselregionisotypen av antistoffet. Faktisk kan en enkelt aminosyresubstitusjon i hengselregionen av den humane IgG4 hengsel signifikant redusere tilsynekomsten av den andre formen (Angal et al. (1993) *Molecular Immunology* 30: 105) til nivåer typisk observert ved anvendelse av et humant IgG1 hengsel. Foreliggende oppfinnelse omfavner antistoffer som har én eller flere mutasjoner i hengsel-, CH2- eller CH3-regionen som kan være ønskelige, for eksempel, i produksjon, for å forbedre utbyttet av den ønskede antistoff-formen.

[0036] Innledende blir høyaffinitets chimere antistoffer isolert som har en human variabel region og en muse konstant region. Som beskrevet under blir antistoffene karakterisert og valgt for ønskelige karakteristikk, inkludert bindingsaffinitet til hIL-4R, evne til å blokkere hIL-4 binding til hIL-4R, og/eller selektivitet for det humane proteinet. De muse-konstante regionene blir erstattet med ønskede humane konstante regioner for å generere de fullstendige humane antistoffer vist heri, for eksempel vill-type eller modifisert IgG4 eller IgG1 (for eksempel, SEKV ID NR:271, 272, 273). Mens den valgte konstante regionen kan variere i henhold til spesifikk bruk, ligger høyaffinitets antigen-bindende og målspesifisitetsskarakteristikk i den variable regionen.

Epitopkartlegging og relaterte teknologier

[0037] For å screene for antistoffer som binder til en spesiell epitop, kan det bli utført en rutine kryss-blokkerende analyse så som den beskrevet i Harlow og Lane *supra*. Andre fremgangsmåter inkluderer alaninscanning mutanter, peptidblott (Reineke (2004) *Methods Mol Biol* 248:443-63) eller peptidspaltingsanalyse. I tillegg kan fremgangsmåter så som epitopeksisjon, epitopekstraksjon og kjemisk modifisering av antigener bli anvendt (Tomer (2000) *Protein Science*: 9:487-496).

[0038] Modifiserings-Assistert Profilerings (MAP), også kjent som Antigen Struktur-basert Antistoff Profilerings (ASAP) er en fremgangsmåte som kategoriserer store antall monoklonale antistoffer (mAbs) rettet mot det samme antigenet i henhold til likhetene av bindingsprofilen for hvert antistoff til kjemisk eller enzymatisk modifiserte antigenoverflater (US patentsøknad publikasjonsnr. 2004/0101920). Hver kategori kan reflektere en unik epitop enten tydelig forskjellig fra, eller delvis overlappende med, en epitop representert ved en annen kategori. Denne teknologien tillater hurtig filtrering av genetisk identiske antistoffer, slik at karakterisering kan bli fokusert på genetisk distinkte antistoffer. Når anvendt for hybridomscreening, kan MAP fremme identifikasjon av sjeldne hybridomkloner med ønskede karakteristikk. MAP kan bli brukt for å sortere hIL-4R antistoffene ifølge oppfinnelsen til grupper av antistoffer som binder forskjellige epitoper.

[0039] Midler som er nyttige for å endre strukturen av det immobiliserte antigenet er enzymer, så som, for eksempel, proteolytiske enzymer og kjemiske midler. Antigenproteinene kan være immobilisert på enten biosensorchipoverflater eller polystyrenperler. Sistnevnte kan bli prosessert med, for eksempel, en analyse så som en multipleks LUMINEX™ deteksjonsanalyse (Luminex Corp., TX). På grunn av kapasiteten LUMINEX™ har til å håndtere multipleks analyse med opp til 100 forskjellige typer perler, tilveiebringer LUMINEX™ nesten ubegrensede antigenoverflater med ulike modifikasjoner, noe som resulterer i forbedret oppløsning i antistoffepitopprofilerings over en biosensoranalyse.

Bispesifikke (antistoffer)

[0040] Antistoffene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være monospesifikke, bispesifikke eller multispesifikke. Multispesifikke antistoffer kan være spesifikke for forskjellige epitoper av ett målpolypeptid eller kan inneholde antigen-bindende domener spesifikke for mer enn ett målpolypeptid. Se f.eks. Tutt et al. (1991) J. Immunol. 147:60-69. De humane anti-IL-4R antistoffene kan være knyttet til eller med-uttrykt med et annet funksjonelt molekyl, f.eks. et annet peptid eller protein. For eksempel kan et antistoff eller fragment derav være funksjonelt knyttet (f.eks. ved kjemisk kopling, genetisk fusjon, ikke-kovalent assosiasjon eller ellers) til én eller flere andre molekyllære entiteter, så som et annet antistoff eller antistoff-fragment, for å produsere et bispesifikt eller et multispesifikt antistoff med en andre bindingsspesifisitet.

Terapeutisk administrering og formuleringer

[0041] Oppfinnelsen tilveiebringer terapeutiske sammensetninger som omfatter anti-IL-4R antistoffene eller antigen-bindende fragmenter derav ifølge foreliggende oppfinnelse. Administreringen av terapeutiske sammensetninger i samsvar med oppfinnelsen vil bli administrert med egnede bærere, eksipienser og andre midler som blir inkorporert inn i formuleringer for å tilveiebringe forbedret overføring, levering, toleranse og lignende. En mengde passende formuleringer kan bli funnet i formularet kjent for alle farmasøytisk kjemikere: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Disse formuleringene inkluderer, for eksempel, pulvere, pastaer, salver, geléer, vokser, oljer, lipider, lipid (kationisk eller anionisk) -holdige vesikler (så som LIPOFECTIN), DNA konjugater, vannfri absorpsjonspastaer, olje-i-vann og vann-i-olje emulsjoner, emulsjoner karbovoks (polyetylenglykoler med ulike molekyllvekter), halv-faste geler og halv-faste

blandinger inneholdende karbovoks. Se også Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

[0042] Dosen kan variere avhengig av alderen og størrelsen av et subjekt som skal bli administrert, målsykdom, tilstander, rute for administrering og lignende. Når antistoffet ifølge foreliggende oppfinnelse blir brukt for å behandle ulike tilstander og sykdommer assosiert med IL-4R, i en voksen pasient, er det fordelaktig å intravenøst administrere antistoffet ifølge foreliggende oppfinnelse normalt ved en enkelt dose på omkring 0,01 til omkring 20 mg/kg kroppsvekt, mer foretrukket omkring 0,02 til omkring 7, omkring 0,03 til omkring 5, eller omkring 0,05 til omkring 3 mg/kg kroppsvekt. Avhengig av alvorlighetsgraden av tilstanden, kan frekvensen og varigheten av behandlingen bli justert.

[0043] Ulike leveringssystemer er kjent og kan bli brukt for å administrere den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen, f.eks. innkapsling i 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 introduksjon inkluderer, men er ikke begrenset til, intradermale, intramuskulære, intraperitoneale, intravenøse, subkutane, intranasale, epidurale og orale ruter. Sammensetningen kan bli administrert ved en hvilken som helst hensiktsmessig rute, for eksempel ved infusjon eller bolusinjeksjon, ved absorpsjon gjennom epiteliale eller mukokutane beklædninger (f.eks. oral slimhinne, rektal og intestinal slimhinne, etc.) og kan bli administrert sammen med andre biologisk aktive midler. Administrering kan være systemisk eller lokal.

[0044] Den farmasøytiske sammensetningen kan også bli levert i en vesikkel, spesielt et liposom (se Langer (1990) Science 249:1527-1533; Treat et al. (1989) i Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein og Fidler (red.), Liss, New York, pp. 353-365; Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327; se generelt ibid.

[0045] I visse situasjoner, kan den farmasøytiske sammensetningen bli levert i et kontrollert frigivelsessystem. I én utførelsesform, kan en pumpe bli brukt (se Langer, supra; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). I en annen utførelsesform, kan polymere materialer bli brukt (se Medical Applications of Controlled Release, Langer og Wise (red.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974)). I enda en annen utførelsesform, kan et kontrollert frigivelsessystem bli plassert i nærheten av sammensetningens mål, og således kreve bare en brøkdel av den systemiske dosen (se, f.eks. Goodson, i Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138, 1984). Andre kontrollert frigivelsessystemer blir diskutert i gjennomgangen ved Langer (1990) Science 249:1527-1533.

[0046] De injiserbare preparatene kan inkludere doseringsformer for intravenøse, subkutane, intrakutane og intramuskulære injeksjoner, dryppinfusjoner, etc. Disse injiserbare preparatene kan bli fremstilt ved fremgangsmåter som er offentlig kjent. For eksempel kan de injiserbare preparatene bli fremstilt, f.eks. ved

oppløsning, suspendering eller emulgering av antistoffet eller dets salt beskrevet over i et sterilt vandig medium eller et oljeaktig medium konvensjonelt brukt for injeksjoner. Som det vandige medium for injeksjoner, er der, for eksempel, fysiologisk saltløsning, en isotonisk løsning inneholdende glukose og andre tilleggsmidler, etc. som kan bli brukt i kombinasjon med et passende solubiliseringmiddel så 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 det oljeaktige mediet, blir det anvendt, f.eks. sesamolje, sojabønneolje, etc. som kan bli brukt i kombinasjon med et solubiliseringmiddel så som benzylbenzoat, benzylalkohol, etc. Injeksjonen fremstilt slik blir fortrinnsvis fylt i en passende ampulle.

[0047] Fordelaktig blir de farmasøytiske sammensetningene for oral eller parenteral bruk beskrevet over fremstilt til doseringsformer i en enhetsdose egnet for å passe en dose av de aktive ingrediensene. Slike doseringsformer i en enhetsdose inkluderer, for eksempel, tabletter, piller, kapsler, injeksjoner (ampuller), suppositorier, etc. Mengden av det tidligere nevnte inneholdte antistoffet er generelt omkring 5 til 500 mg per doseringsform i en enhetsdose; spesielt i form av injeksjon, det er foretrukket at det tidligere nevnte antistoffet er inneholdt i omkring 5 til 100 mg og i omkring 10 til 250 mg for de andre doseringsformene.

[0048] Enkelt- og kombinasjons-terapier. Antistoffene og antistoff-fragmentene ifølge oppfinnelsen er nyttige for å behandle sykdommer og lidelser som blir forbedret, inhibert eller bedret ved å redusere IL-4 aktivitet.

Disse lidelsene inkluderer de karakterisert ved unormal eller overdreven ekspresjon av IL-4, eller ved en unormal vertsrespons til IL-4 produksjon. IL-4 relaterte lidelser som blir behandlet ved antistoffene eller antistoff-fragmentene av den inkluderer, for eksempel, artritt (inkludert septisk artritt), herpetiformis, kronisk idiopatisk urtikaria, skleroderma, hypertropisk arrdannelse, Whipples sykdom, benign prostata hyperplasi, lungelidelser så som astma (mild, moderat eller alvorlig), inflammatoriske lidelser så som inflammatorisk tarmsykdom, allergiske reaksjoner, Kawasaki sykdom, sigdcellesykdom, Churg-Strauss syndrom, Graves sykdom, pre-eklamsi, Sjögrens syndrom, autoimmun lymfoproliferativ syndrom, autoimmun hemolytisk anemi, Barretts øsofagus, autoimmun uveitt, tuberkulose, atopisk dermatitt, ulcerative colitt, fibrose og nefrose (se U.S. 7,186,809).

[0049] Oppfinnelsen omfavner kombinasjonsterapier hvori anti-IL-4R antistoffet eller antistoff-fragmentet blir administrert i kombinasjon med et andre terapeutisk middel. Sam-administrering og kombinasjonsterapi er ikke begrenset til samtidig administrering, men inkluderer behandlingsregimer hvor et anti-IL-4R antistoff eller antistoff-fragment blir administrert minst én gang i løpet av et forløp av behandling som involverer administrering av minst ett annet terapeutisk middel til pasienten. Et andre terapeutisk middel kan være en annen IL-4 antagonist, så som et annet antistoff/antistoff-fragment, eller en løselig cytokinreseptor, en IgE antagonist, et anti-astma medikament (kortikosteroider, non-steroider midler, betaagonister, leukotrien-antagonister, xantiner, flutikason, salmeterol, albuterol) som kan bli levert ved inhalering eller andre passende metoder. I en spesifikk utførelsesform, kan anti-IL-4R antistoffet eller antistoff-fragmentet ifølge oppfinnelsen

bli administrert med en IL-1 antagonist, så som rilonacept, eller en IL-13 antagonist. Det andre midlet kan inkludere én eller flere leukotrien-reseptorantagonister for å behandle lidelser så som allergiske inflammatoriske sykdommer, f.eks. astma og allergier. Eksempler på leukotrien-reseptorantagonister inkluderer men er ikke begrenset til montelukast, pranlukast og zafirlukast. Det andre midlet kan inkludere en

5 cytokinininhibitor så som én eller flere av en TNF (etanercept, ENBREL™), IL-9, IL-5 eller IL-17 antagonist.

[0050] Foreliggende oppfinnelse inkluderer også anvendelsen av et hvilket som helst anti-IL-4R antistoff eller antigen-bindende fragment beskrevet heri i tilvirkningen av et medikament for behandlingen av en sykdom eller lidelse, hvori sykdommen eller lidelsen blir forbedret, bedret eller inhibert ved fjerning, inhibering eller

10 reduksjon av human interleukin-4 (hIL-4) aktivitet. Eksempler på slike sykdommer eller lidelser inkluderer f.eks. artritt, herpetiformis, kronisk idiopatisk urtikaria, skleroderma, hypertropisk arrdannelse, Whipples sykdom, benign prostata hyperplasi, lungelidelser, astma, inflammatoriske lidelser, allergiske reaksjoner, Kawasaki sykdom, sigdcellesykdom, Churg-Strauss syndrom, Graves sykdom, pre-eklamsi, Sjøgrens syndrom, autoimmun lymfoproliferativ syndrom, autoimmun hemolytisk anemi, Barretts øsofagus, autoimmun uveitt,

15 tuberkulose, nefrose, atopisk dermatitt og astma.

EKSEMPLER

[0051] De følgende eksempler er fremlagt for å utstyre de av vanlig kunnskap innen faget med en komplett redegjørelse og beskrivelse av hvordan en skal fremstille og anvende fremgangsmåtene og sammensetningene

20 ifølge oppfinnelsen, og er ikke tenkt å begrense omfanget av hva oppfinnerne anser som deres oppfinnelse. Det har blitt gjort innsats for å sikre nøyaktighet med tanke på tallene som er brukt (f.eks. mengder, temperatur, etc.) men det skulle tas høyde for noen eksperimentelle feil og avvik. Med mindre noe annet er indikert, er deler vektdeler, molekylvekt er gjennomsnittlig molekylvekt, temperatur er i grader Celsius, og trykk er ved eller nær atmosfærisk.

Eksempel 1. Generering av humane antistoffer til human IL-4 reseptor.

[0052] VELOCIMMUNE™ mus (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; US 6,596,541) ble immunisert med human IL-4R (hIL-4R, SEKV ID NR:274) eller en kombinasjon av hIL-4R og ape (*Macaca fascicularis*) IL-4R (mfIL-4R, SEKV ID NR:275) protein eller DNA. For å oppnå optimal immunrespons, ble dyrene senere "boostet" hver 3.-4. uke og

30 blodprøver oppnådd 10 dager etter hver boost for vurdering av utvikling av anti-antigenrespons.

[0053] Når musene oppnådde maksimum immunrespons, ble antistoff-uttrykkende B-celler høstet og fusjonert med musemyelomceller for å danne hybridomer. Alternativt ble antigen-spesifikke antistoffer isolert direkte fra B-cellene uten fusjon til myelomceller, som beskrevet i U.S. patentpublikasjon 2007/0280945 A1.

35 Stabile rekombinante antistoff-uttrykkende CHO cellelinjer ble etablert fra de isolerte passende rekombinanter. Funksjonelt ønskelige monoklonale antistoffer ble valgt ved screening av kondisjonerte media av hybridomene eller transfekterte celler for spesifisitet, antigen-bindende affinitet og potens i blokkering av hIL-4 binding til hIL-4R (beskrevet under).

[0054] Mange anti-hIL-4R antistoffer ble oppnådd ved de foregående fremgangsmåtene inkludert de eksempelvis antistoffene betegnet H4H083P, H4H094P og H4H095P, H4H098P og H4H099P. Disse eksempelvis anti-hIL-4R antistoffene, og deres biologiske egenskaper, er beskrevet i større detalj i de følgende eksemplene.

Eksempel 2. Bestemmelse av antigen-bindende affinitet.

[0055] Bindingsaffinitet (K_D) for valgte antistoffer med hensyn til hIL-4R ved enten 25 °C eller 37 °C ble bestemt ved anvendelse av en sanntids biosensor overflateplasmonresonansanalyse (BIAcore™ 2000). Kort fortalt ble antistoff fanget på en geite anti-hFc polyklonal antistoffoverflate dannet ved direkte kopling til en BIAcore™ chip for å danne en fanget antistoffoverflate. Ulike konsentrasjoner (som spenner fra 50 nM til 12,5 nM) av monomerisk hIL-4R (R&D Systems) eller dimerisk hIL-4R-mFc ble injisert over fanget antistoffoverflaten ved 10 µl/min i 2,5 min ved enten 25 °C eller 37 °C. Binding av antigen til antistoff og dissosiasjon av det bundne komplekset, ble overvåket i sanntid. Likevektsdissosiasjonskonstanter (K_D) og dissosiasjonshastighetskonstanter ble fastlagt ved å utføre kinetisk analyse ved anvendelse av BIA evalueringsprogramvare. BIA evalueringsprogramvare ble også brukt for å beregne halveringstiden for antigen/antistoff kompleks dissosiasjon ($T_{1/2}$). Resultater er vist i Tabell 1. NB: Ingen antistoff-antigen-binding ble observert under den eksperimentelle betingelsen. Kontroll: et fullstendig humant anti-IL-4R antistoff (U.S. patent nr. 7,186, 809; SEKV IDer NR:10 og 12).

Tabell 1

Antistoff	25 °C				37 °C			
	Monomerisk		Dimerisk		Monomerisk		Dimerisk	
	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (min)
Kontroll	1100	18	94	186	3970	4	114	158
H4H083P	48	361	28	245	183	87	38,1	163
H4H094P	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-
H4H095P	274	131	302	156	437	49	314	116
H4H098P	94,1	243	67,6	237	157	129	38,8	158
H4H099P	NB	-	NB	-	NB	-	NB	-

[0056] Bindingsaffinitet (K_D) av valgte antistoffer med hensyn til ape (*Macaca fascicularis*) IL-4R (mfIL-4R) ved enten 25 °C eller 37 °C ble også bestemt ved anvendelse av en sanntids biosensor overflateplasmonresonansanalyse beskrevet over med ulike konsentrasjoner (som spenner fra 100 nM til 25 nM) av monomerisk mfIL-4R-myc-myc-his (mfIL-4R-mmh) eller dimerisk mfIL-4R-mFc. Bare antistoff H4H098P var i stand til å binde både monomerisk og dimerisk mfIL-4R ved 25 °C med K_D på henholdsvis 552 nM og 9,08 nM. I tillegg binder antistoff H4H098P også til dimerisk mfIL-4R ved 37 °C med en K_D på 24,3 nM. H4H083P hadde svært svak binding til dimerisk mfIL-4R.

[0057] Antistoff-antigen bindingsaffinitet ble også analysert ved anvendelse av en ELISA-basert løsning konkurranseanalyse. Kort fortalt ble en 96-brønn MAXISORP™ plate først belagt med 5 µg/ml avidin over natten fulgt av BSA-blokkering i 1 hr. Den avidin-belagte platen ble så inkubert med 250 ng/ml biotin-hIL4 i 2 hr. Platen ble brukt for å måle enten fritt hIL-4R-mFc (dimerisk hIL-4R) eller fritt hIL-4R-myc-myc-his (hIL4R-mmh, monomerisk hIL4R) i antistoff-titreringsprøveløsningene. For å fremstille antistoff-titreringsprøven, ble en konstant mengde enten 25 pM av hIL-4R-mFc eller 200 pM av hIL-4R-mmh forblandet med varierte mengder antistoff, som spenner fra 0 til omkring 10 nM i serielle fortyndinger, fulgt av 1 hr inkubering ved romtemperatur for å tillate antistoff-antigen-binding å nå likevekt. Prøveløsningene brakt til likevekt ble så overført til de hIL-4 belagte platene for måling av enten fritt hIL-4R-mFc eller fritt hIL-4R-mmh. Etter 1 hr binding, ble platen vasket og bundet hIL-4R-mFc ble detektert ved anvendelse av enten et HRP-konjugert muse anti-mFc polyklonalt antistoff eller et HRP-konjugert geite anti-myc polyklonalt antistoff. IC₅₀ verdier ble bestemt (Tabell 2).

Tabell 2

Antistoff	IC ₅₀ (pM)	
	25 pM hIL-4R-mFc	200 pM hIL-4R-mmh
Kontroll	8,2	87
H4H083P	9,6	80
H4H094P	> 10.000	> 10.000
H4H095P	40	90
H4H098P	8,8	74
H4H099P	> 10.000	> 10.000

[0058] Den ELISA-baserte løsningskonkurranseanalysen ble også brukt for å bestemme kryssreaktiviteten av antistoffene til ape IL-4R. Antistoff H4H098P utviser en IC₅₀ for mFlL-4R-mFc på 300 pM og en IC₅₀ for mFlL-4R-mmh på 20 nM.

Eksempel 3. Nøytralisering av biologisk effekt av hIL-4 og hIL-13 *In Vitro*

[0059] En bioanalyse ble utviklet for å bestemme evnen rensede anti-hIL-4R antistoffer har til å nøytralisere hIL-4R-mediert cellulær funksjon *in vitro* ved anvendelse av en ingeniørutviklet HK293 celledinje som inneholder human STAT6 og en STAT6 luciferasereporter. Inhibering av hIL-4R-induserbar luciferaseaktivitet ble bestemt som følger: Celler ble sådd på 96-brønnplater ved 1×10^4 celler/brønn i media og inkubert over natten ved 37 °C, 5 % CO₂. Antistoffproteiner som spenner fra 0 til 20 nM i serielle fortyndinger ble tilsatt til cellene sammen med enten 10 pM hIL-4 eller 40 pM av hIL-13. Celler ble så inkubert ved 37 °C, 5 % CO₂ i 6 hrs. Utstrekningen av cellulær respons ble målt i en luciferaseanalyse (Promega Biotech). Resultater er vist i Tabell 3. NB: Luciferaseaktivitet ble ikke blokkert under den eksperimentelle betingelsen beskrevet over. I tillegg var H4H098P i stand til å blokkere mFlL-4R-mediert cellulær funksjon i nærvær av 360 fM mFlL-4 med en IC₅₀ på 150 nM.

Tabell 3

Antistoff	IC ₅₀ (pM)	
	10 pM hIL-4	40 pM hIL-13
Kontroll	47	38
H4H083P	25	19
H4H094P	NB	NB
H4H095P	98	86
H4H098P	27	25
H4H099P	NB	11.000

SEKVENSLISTING

[0060]

- 5 <110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
 <120> Høyaffinitets humane antistoffer til human IL-4R reseptor
 <130> 6030B-WO
 <140> Skal bli tilordnet
 <141> 2009-10-28
- 10 <150> 12/260,307
 <151> 2008-10-29
 <160> 275
 <170> FastSEQ for Windows Versjon 4.0
 <210> 1
- 15 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
- 20 <400> 1
 cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
 atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
 ctgcaaatga acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
 agggggggat ttgactactg gggccaggga atcccgtca ccgtctcctc a 351
- <210> 2
 <211> 117
 <212> PRT
- 25 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk

<400> 2

```

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

```

<210> 3

<211> 24

5 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 3

10 ggattcacct tccgctctta tggc 24

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

15 <220>

<223> Syntetisk

<400> 4

```

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
 1          5

```

<210> 5

20 <211> 24

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

25 <400> 5

atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

30 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 6

Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys
1				5			

5 <210> 7

<211> 30

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

10 <223> Syntetisk

<400> 7

gcgaaagagg ggaggggggg attgactac 30

<210> 8

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 8

Ala	Lys	Glu	Gly	Arg	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr
1				5					10

20

<210> 9

<211> 324

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

25 <220>

<223> Syntetisk

<400> 9

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagtccct gatccatgct gcatccagtt tacaaaagtg gggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccacagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

```

<210> 10

30 <211> 108

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

35 <400> 10

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

<210> 11

<211> 18

<212> DNA

5 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 11

caggtcataa acaattat 18

10 <210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

15 <223> Syntetisk

<400> 12

Gln	Val	Ile	Asn	Asn	Tyr
1				5	

<210> 13

<211> 9

20 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 13

25 gctgcatcc 9

<210> 14

<211> 3

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

30 <220>

<223> Syntetisk

<400> 14
 Ala Ala Ser
 1
 <210> 15
 <211> 27
 5 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 15
 10 caacagtata atagtcaccc gtggacg 27
 <210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 15 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 16
 Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 17
 20 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 25 <400> 17
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcgcg tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtc atatcatatg atggaagtaa taaatattat 180
 atagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
 ctgcaaatga acagcctgag acttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagagggg 300
 aggggggggat ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351
 <210> 18
 <211> 117
 <212> PRT
 30 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 18

```

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

```

<210> 19

<211> 321

<212> DNA

5 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 19

gacatccaga tgaccacgac tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

10

```

atcacttgtc gggcgagtca ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa a                                     321

```

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

15 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 20

```

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

```

20 <210> 21

<211> 351

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 21

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttccgc tcttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagagggg 300
5 aggggggggat ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

```

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

10 <220>

<223> Syntetisk

<400> 22

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
      20           25           30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35           40           45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Glu Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100           105           110
Val Thr Val Ser Ser
      115

```

15 <210> 23

<211> 322

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

20 <223> Syntetisk

<400> 23

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtcg ggtcataaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatecagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac 322

```

<210> 24

<211> 107

25 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 24

```

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

```

5 <210> 25

<211> 351

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

10 <223> Syntetisk

<400> 25

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccaggga accacggtca ccgtctcctc a 351

```

<210> 26

<211> 117

15 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 26

```

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

```

20

<210> 27

<211> 24
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 5 <223> Syntetisk
 <400> 27
 ggattcacct tcagaagcta tggc 24
 <210> 28
 <211> 8
 10 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 28
 15 Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
 1 5
 <210> 29
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 20 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 29
 atatcatatg atggaagtaa taaa 24
 <210> 30
 25 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 30 <400> 30
 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
 1 5
 <210> 31
 <211> 30
 <212> DNA
 35 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk

<400> 31

gtgaaagagg ggaggggggg gtttgactac 30

<210> 32

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 32

	Val	Lys	Glu	Gly	Arg	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr	
10	1				5					10	

<210> 33

<211> 324

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

15 <220>

<223> Syntetisk

<400> 33

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

	atcacttgtc	gggcgagtc	ggtcattaat	aattatttag	cctggtttca	gcagaaacca	120
	gggaaagtcc	ctaagtccct	gatccatgct	gcateccagtt	tgcaaagagg	ggccccatca	180
	aagttcagcg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcaacag	cctgcagcct	240
	gaagattttg	caacttatta	ctgccaacaa	tataatagtt	accogtggac	gttcggccaa	300
20	gggaccaagg	tggaatcaa	acga				324

<210> 34

<211> 108

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

25 <220>

<223> Syntetisk

<400> 34

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

<210> 35

<211> 18
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 5 <223> Syntetisk
 <400> 35
 caggtcatta ataattat 18
 <210> 36
 <211> 6
 10 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 36
 15 Gln Val Ile Asn Asn Tyr
 1 5
 <210> 37
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 20 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 37
 gctgcatcc 9
 <210> 38
 25 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 30 <400> 38
 Ala Ala Ser
 1
 <210> 39
 <211> 27
 <212> DNA
 35 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk

<400> 39

caacaatata atagttaccc gtggacg 27

<210> 40

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 40

10 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 41

<211> 351

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

15 <220>

<223> Syntetisk

<400> 41

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgat aactgaggac acggctgtgt attattgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 42

20 <211> 117

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

25 <400> 42

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

<210> 43

<211> 321

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

5 <223> Syntetisk

<400> 43

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtc ctaagtcctt gatccatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa a                                     321

```

<210> 44

<211> 107

10 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 44

```

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

```

<210> 45

<211> 351

<212> DNA

20 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 45

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaagagggg 300
aggggggggt ttgactactg gggccaggga accctgtgtc ccgtctcttc a          351

```

25 <210> 46

<211> 117

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 46

```

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

```

5

<210> 47

<211> 322

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

10 <220>

<223> Syntetisk

<400> 47

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

```

atcacttgtc gggcgagtca ggtcattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaaaca tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                     322

```

15

<210> 48

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

20 <220>

<223> Syntetisk

<400> 48

```

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

```

<210> 49

<211> 375

<212> DNA

5 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 49

```

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgccg tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcccgat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattgccg acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 360
gtcaccgtct cctca

```

10 <210> 50

<211> 125

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

15 <223> Syntetisk

<400> 50

```

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

```

<210> 51

20 <211> 24

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 51
 5 ggattcacgt ttagagacta tgcc 24
 <210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 10 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 52
 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5
 <210> 53
 15 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 20 <400> 53
 attagtgggt ccggtggtta caca 24
 <210> 54
 <211> 8
 <212> PRT
 25 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 54
 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
 30 1 5
 <210> 55
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 35 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 55
 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54

<210> 56

<211> 18

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

5 <220>

<223> Syntetisk

<400> 56

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

<210> 57

10 <211> 324

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

15 <400> 57

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatcatitag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccacagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa acga                                     324

```

<210> 58

<211> 108

<212> PRT

20 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 58

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

25

<210> 59

<211> 18

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 59
 5 caggccatta acaatcat 18
 <210> 60
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 10 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 60
 Gln Ala Ile Asn Asn His
 1 5
 <210> 61
 15 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 20 <400> 61
 gctgtatcc 9
 <210> 62
 <211> 3
 <212> PRT
 25 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 62
 Ala Val Ser
 1
 30 <210> 63
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 35 <223> Syntetisk
 <400> 63
 caacagtata atagttaccc gtggacg 27

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

5 <220>

<223> Syntetisk

<400> 64

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5

<210> 65

10 <211> 372

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

15 <400> 65

```

gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcc aagcctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gtccaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372

```

<210> 66

<211> 124

<212> PRT

20 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 66

```

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

```

25

<210> 67

<211> 321

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

5 <400> 67

```

gacatccaga tgaccocagtc tccatccctca ctgtctgcat ctgtttggaga cagagtcacc 60
atcacttgctc gggcgagtcg gccattaac aatcatttag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctc gatctttgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                     321

```

<210> 68

<211> 107

<212> PRT

10 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 68

```

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

```

15 <210> 69

<211> 373

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

20 <223> Syntetisk

<400> 69

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttaga gactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

```

```

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct                                     373

```

25 <210> 70

<211> 124

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

5 <400> 70

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 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 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35           40           45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100           105           110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115           120

```

<210> 71

<211> 322

<212> DNA

10 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 71

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatcatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac                               322

```

15 <210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

20 <223> Syntetisk

<400> 72

```

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

```

```

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

```

<210> 73

<211> 375

<212> DNA

5 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 73

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgcc a tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggggccacg 360
gtcaccgtct cctca                                     375

```

10 <210> 74

<211> 125

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

15 <223> Syntetisk

<400> 74

```

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

```

<210> 75

<211> 24

20 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 75
 ggattcacgt ttagagacta tgcc 24
 <210> 76
 <211> 8
 5 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 76
 10 Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1 5
 <210> 77
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 15 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 77
 attagtgggt ccggtggtaa caca 24
 <210> 78
 20 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 25 <400> 78
 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
 1 5
 <210> 79
 <211> 54
 <212> DNA
 30 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 79
 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgtatt atggtttgga cgtc 54
 35 <210> 80
 <211> 18
 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 80

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

<210> 81

<211> 339

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

10 <220>

<223> Syntetisk

<400> 81

```

gaaatagtgt tgacgcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcccttatct atttgggttc taatcggggc 180
tccggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagatitttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaacga                      339

```

<210> 82

15 <211> 113

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

20 <400> 82

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

<210> 83

<211> 33

<212> DNA

25 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 83
 cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat 33
 <210> 84
 <211> 11
 5 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 84
 10 Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
 1 5 10
 <210> 85
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 15 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 85
 ttgggttct 9
 <210> 86
 20 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 25 <400> 86
 Leu Gly Ser
 1
 <210> 87
 <211> 27
 <212> DNA
 30 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 87
 atgcaagctc taaaactcc gtacact 27
 35 <210> 88
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 88

5 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 89

<211> 372

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

10 <220>

<223> Syntetisk

<400> 89

```
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cttgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt cacgtttaga gactatgccg tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatcg attagtgggt ccggtggtaa cacatacttc 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttgagcg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372
```

<210> 90

15 <211> 124

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

20 <400> 90

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

<210> 91

<211> 336

<212> DNA

25 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 91

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctcttatct atttgggttc taatcggggc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 tacacttttg gcccggggac caagctggag atcaaa 336

5 <210> 92

<211> 112

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

10 <223> Syntetisk

<400> 92

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

<210> 93

<211> 373

15 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 93

gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tctgtgtgcag cctctggatt cacgtttaga gactatgcc ttagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
 gcagactccg tgaaggggcg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
 ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggaag tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cct 373

20

<210> 94

<211> 124

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

25 <220>

<223> Syntetisk

<400> 94

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 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 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35           40           45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
          100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
          115          120

```

<210> 95

5 <211> 337

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

10 <400> 95

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta ttgggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctccctgatct atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggtcgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

```

<210> 96

<211> 112

<212> PRT

15 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 96

```

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

```

20 <210> 97

<211> 375

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 97

```
caggtgcagc tggaggagtc tgagggactc ttggaacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcca tgacctgggt ccgccagget 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaacca cacgctgtat 240
ctgcgaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggtcacag 360
gtcaccgtct cctca 375
```

<210> 98

<211> 125

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 98

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

<210> 99

<211> 24

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 99

ggattcaact ttagagactt tgcc 24

<210> 100

<211> 8

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 100

Gly Phe Asn Phe Arg Asp Phe Ala

1 5

<210> 101

5 <211> 24

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

10 <400> 101

attagtggta gtggtagtaa taca 24

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

15 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 102

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asn Thr

1 5

20 <210> 103

<211> 54

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

25 <223> Syntetisk

<400> 103

gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgtatt acggtctgga cgtc 54

<210> 104

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 104

Ala Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu

1 5 10 15

35 Asp Val

<210> 105

<211> 324

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

5 <400> 105

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattattttg cctggatatca gcagaagcca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattcgcag cctgcagcct 240
gaagatggtg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaatcaa acga                                     324

```

<210> 106

<211> 108

<212> PRT

10 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 106

```

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

```

15 <210> 107

<211> 18

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

20 <223> Syntetisk

<400> 107

caggacatta gcaattat 18

<210> 108

<211> 6

25 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 108

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 109

<211> 9

<212> DNA

5 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 109

gctgcatcc 9

10 <210> 110

<211> 3

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

15 <223> Syntetisk

<400> 110

Ala Ala Ser
1

<210> 111

<211> 27

20 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 111

25 caaaaatatg acagtgtccc gtacact 27

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

30 <220>

<223> Syntetisk

<400> 112

Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 113

35 <211> 372

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

$\langle 220 \rangle$

<223> Syntetisk

<400> 113

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgagggactc	ttggaacagc	ctgggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caactttaga	gactttgcc	tgacctgggt	ccgccaggct	120
ccaggaag	ggctggagtc	ggtctcatct	attagtgta	gtggtagtaa	tacatactac	180
cgagactccg	tgaaggccg	gttcaccatc	tccagagaca	attccaacca	cacgctgtat	240
ctgcgaatga	acagcctgag	agccgaagac	acggccgtgt	attactgtgc	gaaagatcga	300

5

```
ctctctataa caattcgccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacccgtct cc                                     372
```

<210> 114

<211> 124

<212> PRT

10 <213> Kunstig sekvens

 $\langle 220 \rangle$

<223> Syntetisk

<400> 114

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

15 $\langle 210 \rangle$ 115

$\langle 211 \rangle$ 321

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

20 <223> Syntetisk

<400> 115

gacatccaga	tgaccacgctc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcaacttgcc	gggcgagtc	ggacattagc	aattattttg	cctgggtatca	gcagaagcca	120
gggaaagttc	ctaagctcct	gatctttgct	gcattccactt	tgatccagg	ggtcccatct	180
cggttcagtg	gcagtggtac	tgggacagat	ttcactctca	ccattcgcat	cctgcagcct	240
gaagatgttg	caacttatta	ctgtcaaaaa	tatgacagtg	ccccgtacac	ttttggccag	300
gggaccaaac	ctggaatcaa	a				321

<210> 116

<211> 107

25 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 116

```

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

```

<210> 117

<211> 373

<212> DNA

10 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 117

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttaga gactttgcc aagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtagtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattegccc acgctattac ggtctggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct                                     373

```

15 <210> 118

<211> 124

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

20 <223> Syntetisk

<400> 118

```

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

```

<210> 119

<211> 322

<212> DNA

5 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 119

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcattccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactcttca ccacagcag cctgcagcct 240
gaagatggtg caacttatta ctgtcaaaaa tatgacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322

```

10 <210> 120

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

15 <223> Syntetisk

<400> 120

```

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

```

<210> 121

<211> 357

20 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 121

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cttctggatt cacccttaac aacittgtca tgaactgggt ccgccagggt 120
ccaggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtgtca gtggtggtg tatatactac 180
gcagactcog tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga acccctttga ctattggggc caggaacca cggtcacctc ctcctca 357

```

5 <210> 122

<211> 119

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

10 <223> Syntetisk

<400> 122

```

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

```

<210> 123

<211> 24

15 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 123

20 ggattcaccc ttaacaactt tgtc 24

<210> 124

<211> 8

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

25 <220>

<223> Syntetisk

<400> 124

Gly Phe Thr Leu Asn Asn Phe Val
1 5

<210> 125

<211> 24

<212> DNA

5 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 125

attagtgccta gtggtgtag tata 24

10 <210> 126

<211> 8

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

15 <223> Syntetisk

<400> 126

Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Ile
1 5

<210> 127

<211> 36

20 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 127

25 gcgaaatccc cgtataactg gaacccttt gactat 36

<210> 128

<211> 12

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

30 <220>

<223> Syntetisk

<400> 128

Ala Lys Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 129

35 <211> 327

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 129

```

gacatccagt tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
ctctcctgca gggccagtct gagggttagc agcaaattag cctggtagca gcagacacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatagt gctccacccc gggccactgg tatcccagtc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctccgta cacttttggc 300
caggggacca aggtggagat caaacga                               327

```

5 <210> 130

<211> 109

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

10 <223> Syntetisk

<400> 130

```

Asp Ile Gln Leu 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 Leu Ser Val Ser Ser Lys
          20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
          35           40           45
Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val 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 His Trp Pro Pro
          85           90           95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100           105

```

<210> 131

15 <211> 18

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

20 <400> 131

ctgagtggtta gcagcaaa 18

<210> 132

<211> 6

<212> PRT

25 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 132

```

Leu Ser Val Ser Ser Lys
 1           5

```

<210> 133
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 5 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 133
 agtgcctcc 9
 <210> 134
 10 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 15 <400> 134
 Ser Ala Ser
 1
 <210> 135
 <211> 30
 <212> DNA
 20 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 135
 cagcagtata atcattggcc tccgtacact 30
 25 <210> 136
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 30 <223> Syntetisk
 <400> 136
 Gln Gln Tyr Asn His Trp Pro Pro Tyr Thr
 1 5 10
 <210> 137
 <211> 357
 35 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 <220>

<223> Syntetisk

<400> 137

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgtag cttctggatt cacccttaac aactttgtca tgaactgggt ccgccagggt 120
ccaggaagg gactggagtg ggtctctttt attagtqcta gtggtggtag tatatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacattatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggccgtct attactgtgc gaaatccccg 300
tataactgga acccctttga ctattggggc caggaaccc tggtcacagt ctccctca 357

```

<210> 138

5 <211> 119

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

10 <400> 138

```

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

```

<210> 139

<211> 324

15 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 139

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgagccacc 60
ctctcctgca gggccagtct gactgttagc agcaaattag cctggtacca gcagacacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatagt gcctccaccc gggccactgg tatcccagtc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cggtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaa 324

```

20

<210> 140

<211> 108

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

25 <220>

<223> Syntetisk

<400> 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	Leu	Ser	Val	Ser	Ser	Lys
		20						25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Thr	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ser	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Val	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	His	Trp	Pro	Pro
				85				90						95	
Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys				
			100					105							

<210> 141

<211> 357

5 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 141

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tctgtgagc cctctggatt cacccttaac aactttgtca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgcata gtggtggtag tatatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatccccg 300
 tataactgga acccctttga ctattggggc caggaacccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 142

<211> 119

15 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 142

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

<210> 143

<211> 325

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

5 <400> 143

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtct gagtgttagc agcaaattag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggtctct catctatagt gcctccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataatcatt ggcctccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaac                                     325

```

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

10 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 144

```

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 Leu 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 Ser 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 His Trp Pro Pro
          85             90             95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100             105

```

15

<210> 145

<211> 375

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

20 <220>

<223> Syntetisk

<400> 145

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt caccctttaga gactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca aggttccacg 360
gtcaccgtct cctca                                     375

```

<210> 146

25 <211> 125

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 146

```

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

```

5

<210> 147

<211> 24

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

10 <220>

<223> Syntetisk

<400> 147

ggattcacct ttagagacta tgcc 24

<210> 148

15 <211> 8

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

20 <400> 148

```

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala
 1           5

```

<210> 149

<211> 24

<212> DNA

25 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 149

attagtgggt ccggtggtta caca 24

30 <210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

5 <223> Syntetisk

<400> 150

Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr
1				5			

<210> 151

<211> 54

10 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 151

15 gcgaaagatc gactctctat aacaattcgc ccacgctatt atggtttgga cgtc 54

<210> 152

<211> 18

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

20 <220>

<223> Syntetisk

<400> 152

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

<210> 153

25 <211> 339

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

30 <400> 153

gacatcgtgt	tgacccagtc	tccactctcc	ctgcccgtca	cccctggaga	gccggcctcc	60
atctcctgca	ggtctagtc	gagcctcctg	tatagtattg	gatacaacta	tttggattgg	120
tacctgcaga	agtcagggca	gtctccacag	ctccttatct	atttgggttc	taatcgggcc	180
tccgggggtcc	ctgacagggt	cagtggcagt	ggatcaggca	cagatcttac	actgaaaatc	240
agcagagtgg	aggctgagga	tgttgggttt	tattactgca	tgcaagctct	acaaactccg	300
tacaacttttg	gccaggggac	caagctggag	atcaaacga			339

<210> 154

<211> 113

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 154

```

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

```

<210> 155

<211> 33

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

10 <220>

<223> Syntetisk

<400> 155

cagagcctcc tgtatagtat tggatacaac tat 33

<210> 156

15 <211> 11

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

20 <400> 156

```

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ile Gly Tyr Asn Tyr
 1           5           10

```

<210> 157

<211> 9

<212> DNA

25 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 157

ttgggttct 9

30 <210> 158

<211> 3

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

5 <223> Syntetisk

<400> 158

Leu Gly Ser
1

<210> 159

<211> 27

10 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 159

15 atgcaagctc tacaaactcc gtacact 27

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

20 <220>

<223> Syntetisk

<400> 160

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 161

25 <211> 372

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

30 <400> 161

```

gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggaacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tctgtgtgcag gctctggatt cacctttaga gactatgcc a tgacctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg gactggagtg ggtctcatct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gtaccaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacogtct cc 372

```

<210> 162

<211> 124

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 162

```

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

```

5

<210> 163

<211> 336

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

10 <220>

<223> Syntetisk

<400> 163

```

gacatcgtga tgacccagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120

```

```

tacctgcaga agtcagggca gtctccacag ctctttatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaaa 336

```

15

<210> 164

<211> 112

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

20 <220>

<223> Syntetisk

<400> 164

```

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

```

<210> 165

<211> 373

<212> DNA

5 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 165

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgccg tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt ccggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctctataa caattcgccc acgctattat ggtttgagc tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct                                     373

```

10 <210> 166

<211> 124

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

15 <223> Syntetisk

<400> 166

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 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 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35           40           45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
      50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
      100          105          110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
      115          120

```

<210> 167

20 <211> 337

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 167

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg tatagtattg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
5  tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

```

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

10 <220>

<223> Syntetisk

<400> 168

```

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

```

<210> 169

15 <211> 375

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

20 <400> 169

```

cagggtcagc tgggtggagtc tgggggagtc ttggagcagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt cacotttaga gactatgcc a tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgagggggccg gttcaccatc tccagagaca actccaacca cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca aggggtccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

```

<210> 170

<211> 125

<212> PRT

25 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 170

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

<210> 171

5 <211> 24

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

10 <400> 171

ggattcacct ttagagacta tgcc 24

<210> 172

<211> 8

<212> PRT

15 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 172

Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr Ala

20 1 5

<210> 173

<211> 24

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

25 <220>

<223> Syntetisk

<400> 173

attagtggta gtggtggtaa taca 24

<210> 174

30 <211> 8

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

5 <400> 174

Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr
1				5			

<210> 175

<211> 54

<212> DNA

10 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 175

gcgaaagatc gactctccat aacaattcgc ccacgctatt acggtttgga cgtc 54

15 <210> 176

<211> 18

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

20 <223> Syntetisk

<400> 176

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

<210> 177

<211> 324

25 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 177

```

gataattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
attacttgcc gggcgagtca ggacattagc aattatittg cctggatatca gcagaagcca 120
gggaaagtgc ctaaaactcct gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240
gaagatggtg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

```

30

<210> 178

<211> 108

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 178

```

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

```

5 <210> 179

<211> 18

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

10 <223> Syntetisk

<400> 179 18

caggacatta gcaattat 18

<210> 180

<211> 6

15 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 180

```

                                Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20                                1           5

```

<210> 181

<211> 9

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

25 <220>

<223> Syntetisk

<400> 181

gctgcatcc 9

<210> 182

30 <211> 3

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

$\langle 220 \rangle$

<223> Syntetisk

<400> 182

5

Ala Ala Ser
1

<210> 183

<211> 27

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

10

$\langle 220 \rangle$

<223> Syntetisk

<400> 183

caaaagtata acagtgcccc gtacact 27

<210> 184

15

 $\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

$\langle 220 \rangle$

<223> Syntetisk

20

<400> 184

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 185

<211> 372

<212> DNA

25

<213> Kunstig sekvens

$\langle 220 \rangle$

<223> Syntetisk

<400> 185

gaggtgcagc	tgggtggagtc	tgggggagtc	tgggagcagc	ctgggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtacag	cctctggatt	cacctttaga	gactatgcc	tgacctgggt	cggccaggct	120
ccaggggaagg	ggcttggagt	ggcttcacat	attagtggta	gtggttggtta	tacatactac	180
cgagactccg	tgaggggccg	gttcaccatc	tcagagagaca	attccaacca	cacgctgtat	240
ctgcaaatga	cagccctgag	agccgaagac	acggccgcat	attactgtgc	gaaagatcga	300

30

```
ctctccataa caattcgccc acgctattac ggtttggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacgcgtc cc                                     372
```

<210> 186

<211> 124

<212> PRT

35

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 186

```

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

```

5 <210> 187

<211> 321

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

10 <223> Syntetisk

<400> 187

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
attacttgcc gggcgagtc ggacattagc aattatcttg cctggatatc gcagaagcca 120
gggaaagttc ctaaaactcc gatctttgct gcatccactt tgcattccagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagtag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

```

<210> 188

<211> 107

15 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 188

```

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

```

<210> 189

<211> 373

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

5 <223> Syntetisk

<400> 189

```

gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga gactatgcc aagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggtctggagt ggtctcagct attagtggta gtggtggtaa tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcga 300
ctctccataa caattcgccc acgctattac gggttgagc tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct                                     373

```

<210> 190

<211> 124

10 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 190

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 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 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35      40      45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Lys Asp Arg Leu Ser Ile Thr Ile Arg Pro Arg Tyr Tyr Gly Leu
100      105      110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115      120

```

15

<210> 191

<211> 322

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

20 <220>

<223> Syntetisk

<400> 191

```

gacatccaga tgacccagtc tccatectcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc aagcatttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagtgc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cgggttcagt gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 192

25 <211> 107

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

5 <400> 192

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

<210> 193

<211> 355

<212> DNA

10 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 193

```

gaagtgcacc tgggtggaatc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
acccgggggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctacg          355

```

15 <210> 194

<211> 118

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

20 <223> Syntetisk

<400> 194

Glu	Val	His	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Glu	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	Leu	Ser	Arg	Thr	Ser	Val	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	Glu	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Trp	Gly	Thr	Arg	Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
			115												

<210> 195

<211> 24

<212> DNA

5 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 195

ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

10 <210> 196

<211> 8

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

15 <223> Syntetisk

<400> 196

Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr	Ala
1				5			

<210> 197

<211> 24

20 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 197

25 cttagtgcga caagtgtcag tata 24

<210> 198

<211> 8

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

30 <220>

<223> Syntetisk

<400> 198

Leu	Ser	Arg	Thr	Ser	Val	Ser	Ile
1				5			

<210> 199

5 <211> 33

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

10 <400> 199

gcaaaatggg ggacccgggg gtatttgac tac 33

<210> 200

<211> 11

<212> PRT

15 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 200

Ala	Lys	Trp	Gly	Thr	Arg	Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr
1				5					10	

20 <210> 201

<211> 322

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

25 <223> Syntetisk

<400> 201

gacatccaga	tgacccagtc	tccatcttcc	gtgtctgcat	ctgtgggaga	cagagtcacc	60
atcacttgtc	ggcgagtc	ggatattagt	atttggttag	cctgggtatca	gcagagtcca	120
gggaaagccc	ctaaactcct	gatcaatggt	gcateccggt	tgcaaagtgg	ggccccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacagat	ttcactctca	ccatcaacag	tctgcagcct	240
gaagattttg	taacttacta	ttgtcaacag	gctaacagtt	tcccgatcac	cttcggccaa	300
gggacacgac	tggcgaccaa	ac				322

<210> 202

<211> 107

30 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 202

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

<210> 203

<211> 18

5 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 203

10 caggatatta gtatttgg 18

<210> 204

<211> 6

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

15 <220>

<223> Syntetisk

<400> 204

Gln	Asp	Ile	Ser	Ile	Trp
1				5	

<210> 205

20 <211> 9

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

25 <400> 205

gttgcattcc 9

<210> 206

<211> 3

<212> PRT

30 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 206

Val Ala Ser
1

<210> 207

<211> 27

5 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 207

10 caacaggcta acagttccc gatcacc 27

<210> 208

<211> 9

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

15 <220>

<223> Syntetisk

<400> 208

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 209

20 <211> 355

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

25 <400> 209

gagggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctggcaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgagg	cctctggatt	cacctttgat	gattatgcc	tgcaactggg	ccggcaagct	120
ccggggaagg	gcctggaatg	ggtctcaggt	cttagtcgga	caagtgtcag	tataggctat	180
gcggactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ctccctttat	240
ttggaaatga	acagtctgag	acctgaggac	acggccttat	attactgtgc	aaaatggggg	300
acccgggggt	attttgacta	ctggggccag	ggaaccctgg	tcaccgtctc	ctcag	355

<210> 210

<211> 118

<212> PRT

30 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 210

[illegible]

<210> 211

<211> 322

5 <212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 211

	gacatccaga	tgaccagtc	tccatcttc	gtgtctgcat	ctgtgggaga	cagagtcacc	60
	atcacttgtc	gggcgagtc	ggatattagt	atttggttag	cctggtatca	gcagagtcca	120
	gggaaagccc	ctaaactcct	gatcaatgtt	gcatcccgtt	tgcaaagtgg	ggtcccatca	180
	aggttcagcg	gcagtggaac	tgggacagat	ttcactctca	ccatcaacag	tctgcagcct	240
	gaagattttg	taacttacta	ttgtcaacag	gctaacagtt	tcccgatcac	cttcggccaa	300
10	gggacacgac	tggagattaa	ac				322

<210> 212

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

15 $\langle 220 \rangle$

<223> Syntetisk

<400> 212

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

<210> 213

20 <211> 355

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 213

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180

```

5

```

gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaatggggg 300
acccgggggt attttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctgag 355

```

<210> 214

<211> 118

<212> PRT

10 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 214

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	Leu	Ser	Arg	Thr	Ser	Val	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	Trp	Gly	Thr	Arg	Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	100	105	110	
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser											115			

15 <210> 215

<211> 322

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

20 <223> Syntetisk

<400> 215

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtcg ggatattagt atttggttag cctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

```

<210> 216

<211> 107

25 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 216

```

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

```

5

<210> 217

<211> 363

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

10 <220>

<223> Syntetisk

<400> 217

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttgctacagc cggggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cacccttagc acctatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccaggaggag ggtctgagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctcaactggaa cttegatctc tggggccgtg gcaccctggg cactgtctcc 360
tca

```

<210> 218

15 <211> 121

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

20 <400> 218

```

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

```

<210> 219
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 5 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 219
 ggaatcacct ttagcaccta tgcc 24
 <210> 220
 10 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 15 <400> 220
 Gly Ile Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
 1 5
 <210> 221
 <211> 24
 <212> DNA
 20 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 221
 attagtggta gtggtgatag caca 24
 25 <210> 222
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 30 <223> Syntetisk
 <400> 222
 Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr
 1 5
 <210> 223
 <211> 42
 35 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 <220>

<223> Syntetisk

<400> 223

gcgaaagtca tagcagctcg tcctcactgg aacttcgatac tc 42

<210> 224

5 <211> 14

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

10 <400> 224

Ala	Lys	Val	Ile	Ala	Ala	Arg	Pro	His	Trp	Asn	Phe	Asp	Leu
1				5					10				

<210> 225

<211> 324

<212> DNA

15 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 225

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcga gagggttagt agatatttag cctggatatca acagaaacct 120
ggccagggtc ccagggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324

```

20 <210> 226

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

25 <223> Syntetisk

<400> 226

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	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Asp	Trp	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

<210> 227

<211> 18
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 5 <223> Syntetisk
 <400> 227
 cagagtgtta gtagatat 18
 <210> 228
 <211> 6
 10 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 228
 15 Gln Ser Val Ser Arg Tyr
 1 5
 <210> 229
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 20 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 229
 gatgcatcc 9
 <210> 230
 25 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 30 <400> 230
 Asp Ala Ser
 1
 <210> 231
 <211> 27
 <212> DNA
 35 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk

<400> 231

cagcagcgta gtgactggcc gctcact 27

<210> 232

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 232

10 Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 233

<211> 363

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

15 <220>

<223> Syntetisk

<400> 233

```

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttgctacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat caccctttagc acctatgccca tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccagggaggg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatcctac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccagc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctcaactggaa cttegatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
tca

```

<210> 234

20 <211> 121

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

25 <400> 234

```

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

```

<210> 235

<211> 324

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

5 <223> Syntetisk

<400> 235

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agatatttag cctggatatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg gagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324

```

<210> 236

<211> 107

10 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 236

```

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 Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asp Trp Pro Leu
 85             90             95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100             105

```

15

<210> 237

<211> 363

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

20 <220>

<223> Syntetisk

<400> 237

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat caccttttagc acctatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggtctgagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgatag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagtcata 300
gcagctcgtc ctcactggaa cttcgatctc tggggccgtg gcaccctggt cactgtctcc 360
tca                                     363

```

<210> 238

25 <211> 121

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 238

5

```

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

```

<210> 239

<211> 324

<212> DNA

10

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 239

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agatatttag cctggtatca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagtgact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg

```

15

<210> 240

<211> 108

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

20

<223> Syntetisk

<400> 240

```

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 Leu
 85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100          105

```

<210> 241

<211> 366

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

5 <220>

<223> Syntetisk

<400> 241

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgtgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttacaa ctggttcgat tcttggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tctca                                     366

```

<210> 242

10 <211> 122

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

15 <400> 242

```

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

```

<210> 243

<211> 24

<212> DNA

20 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 243

ggattcacct tcagtagtaa tggc 24

25 <210> 244

<211> 8

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 244
 5 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asn Gly
 1 5
 <210> 245
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Kunstig sekvens
 10 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 245
 atatcatatg atggaaataa tcaa 24
 <210> 246
 15 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 20 <400> 246
 Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Gln
 1 5
 <210> 247
 <211> 45
 <212> DNA
 25 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <400> 247
 acaaaagcca tctctataag tggaacttac aactgggttcg attcc 45
 30 <210> 248
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 35 <223> Syntetisk
 <400> 248
 Thr Lys Ala Ile Ser Ile Ser Gly Thr Tyr Asn Trp Phe Asp Ser
 1 5 10 15

<210> 249

<211> 324

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

5 <220>

<223> Syntetisk

<400> 249

```

gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

```

```

10 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300
   gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324

```

<210> 250

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

15 <220>

<223> Syntetisk

<400> 250

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile 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 Asn Trp Pro Leu
          85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      100           105

```

<210> 251

20 <211> 18

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

25 <400> 251

cagagtgtta gcaggtac 18

<210> 252

<211> 6

<212> PRT

<400> 252

Gln Ser Val Ser Arg Tyr
1 5

<213> Kunstig sekvens

<210> 254

<223> Syntetisk

Asp Ala Ser
1

<212> DNA

<400> 255

caacagcgta gcaactggcc gctcact 27

$\langle 220 \rangle$

<400> 256

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 257

<211> 366

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

5 <220>

<223> Syntetisk

<400> 257

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
acctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggtctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactcog tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagca cacgctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttacaa ctggttcgat tctgggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360
tctca                                     366

```

<210> 258

10 <211> 122

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

15 <400> 258

```

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

```

<210> 259

<211> 324

<212> DNA

20 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 259

```

gaaattgtat tgacacagtc tccagccatc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtgttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324

```

25 <210> 260

<211> 107

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

5 <223> Syntetisk

<400> 260

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile 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 Asn Trp Pro Leu
                        85             90             95
      Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
                        100             105

```

<210> 261

10 <211> 366

<212> DNA

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

15 <400> 261

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agtaatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtac aaaagccatc 300
tctataagtg gaacttaca ctggttcgat tcctggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca                                           366

```

<210> 262

<211> 122

<212> PRT

20 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 262

```

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

```

<210> 263

<211> 324

<212> DNA

5 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 263

```

gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120

```

10

```

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcaacag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgg                                     324

```

<210> 264

<211> 108

<212> PRT

15 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 264

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1      5      10
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 Asn Trp Pro Leu
      85      90      95
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
      100      105

```

20 <210> 265

<211> 8

<212> PRT

- <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <220>
- 5 <221> VARIANT
 <222> (1)...(8)
 <223> Xaa = En hvilken som helst aminosyre
 <400> 265
- | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | |
- 10 <210> 266
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
- 15 <223> Syntetisk
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)...(8)
 <223> Xaa = En hvilken som helst aminosyre
- 20 <400> 266
- | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | |
- <210> 267
 <211> 18
 <212> PRT
- 25 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <220>
 <221> VARIANT
- 30 <222> (1)...(18)
 <223> Xaa = En hvilken som helst aminosyre
 <400> 267
- | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | | 15 | | |
| Xaa | Xaa | | | | | | | | | | | | | | | |
- <210> 268
- 35 <211> 11
 <212> PRT

- <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <220>
- 5 <221> VARIANT
 <222> (1)...(11)
 <223> Xaa = En hvilken som helst aminosyre
 <400> 268
- | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | | | | 10 | |
- 10 <210> 269
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens
 <220>
- 15 <223> Syntetisk
 <220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)...(3)
 <223> Xaa = En hvilken som helst aminosyre
- 20 <400> 269
 Xaa Xaa Xaa
 1
 <210> 270
 <211> 9
 <212> PRT
- 25 <213> Kunstig sekvens
 <220>
 <223> Syntetisk
 <220>
 <221> VARIANT
- 30 <222> (1)...(9)
 <223> Xaa = En hvilken som helst aminosyre
 <400> 270
- | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | | | |
- <210> 271
- 35 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 271

```

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

```

5

<210> 272

<211> 327

<212> PRT

<213> Kunstig sekvens

10

<220>

<223> Syntetisk

<400> 272

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	
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> 273

<211> 327

5 <212> PRT

<213> Kunstig sekvens

<220>

<223> Syntetisk

<400> 273

```

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

```

<210> 274

<211> 207

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 274

```

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

```

<210> 275

<211> 231

<212> PRT

5 <213> Macaca fascicularis

<400> 275

```

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

```

P a t e n t k r a v

1. Antistoff, eller antigen-bindende fragment derav, som spesifikt binder human interleukin-4 reseptor (hIL-4R) (SEKV ID NR:274), som omfatter en tung kjede variabel region (HCVR), som omfatter aminosyresekvensen vist i SEKV ID NR:162, og en lett kjede variabel region (LCVR), som omfatter aminosyresekvensen vist i SEKV ID NR:164.
2. Humant antistoff, eller antigen-bindende fragment, derav som spesifikt binder human interleukin-4 reseptor (hIL-4R) (SEKV ID NR:274), som omfatter tre tung kjede komplementaritetsbestemmende region (HCDR) sekvenser som omfatter henholdsvis SEKV ID NR:148, 150 og 152, og tre lett kjede komplementaritetsbestemmende region (LCDR) sekvenser, som omfatter henholdsvis SEKV ID NR:156, 158 og 160.
3. Antistoff, eller antigen-bindende fragment, ifølge krav 2, som omfatter en tung kjede variabel region (HCVR), som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR:162.
4. Antistoff, eller antigen-bindende fragment, ifølge krav 2, som omfatter en lett kjede variabel region (LCVR), som omfatter aminosyresekvensen ifølge SEKV ID NR:164.
5. Nukleinsyremolekyl, som koder for antistoffet, eller det antigen-bindende fragmentet, ifølge krav 2.
6. Vektor som omfatter nukleinsyremolekylet ifølge krav 5.
7. Isolert vertscelle som omfatter vektoren ifølge krav 6.
8. Fremgangsmåte for fremstilling av et antistoff eller antigen-bindende fragment derav som spesifikt binder human interleukin-4 reseptor (hIL-4R), som omfatter å dyrke vertscellen ifølge krav 7 under betingelser hvori antistoffet, eller det antigen-bindende fragmentet, blir uttrykt, og utvinne antistoffet eller det antigen-bindende fragmentet uttrykt slik.
9. Fremgangsmåte ifølge krav 8, hvori vertscellen er en prokaryot eller eukaryot celle.
10. Fremgangsmåte ifølge krav 8 eller 9, hvori vertscellen er en *E. coli* celle eller en CHO celle.
11. Anvendelse av antistoffet, eller det antigen-bindende fragmentet, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, i tilvirkningen av et medikament for behandlingen av astma.
12. Anvendelse av antistoffet, eller det antigen-bindende fragmentet, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, i tilvirkningen av et medikament for behandlingen av atopisk dermatitt.

13. Terapeutisk sammensetning, som omfatter antistoffet, eller det antigen-bindende fragmentet, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, og en akseptabel bærer.

5 14. Terapeutisk sammensetning ifølge krav 13, som videre omfatter et andre terapeutisk middel valgt fra montelukast, pranlukast, zafirlukast og rilonacept.

15. Antistoff, eller antistoff-fragment, ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, for anvendelse i behandlingen av astma eller atopisk dermatitt.